

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年6月26日 (26.06.2003)

PCT WO 03/051876 A1

(51) 国際特許分類  
C07D 471/04, A61K 31/437,  
31/444, A61P 1/16, 9/10, 11/00, 43/00

(10) 国際公開番号  
代理人: 高橋一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0044  
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村  
大和生命ビル Osaka (JP)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP02/10039

(22) 国際出願日:

2002年12月13日 (13.12.2002)

(23) 国際出願の言語:

日本語

(24) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2001-383398  
2001年12月14日 (14.12.2001) JP  
特願 2002-223343  
2002年6月11日 (01.06.2002) JP

(71) 出願人/発明者/権利を有する者 (米国についてのみ): 小澤 浩一  
(OZAWA, Koichi) 〒469-1123 大阪府 高槻市  
栄町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬部  
〒105-8422 東京都港区虎ノ門2丁目2番1号 Tokyo  
(JP)

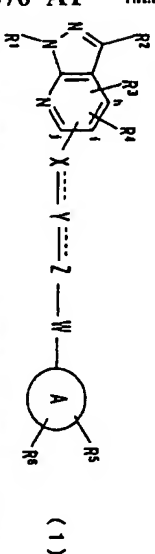
(72) 発明者: および  
(73) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小澤 浩一  
(OZAWA, Koichi) 〒469-1123 大阪府 高槻市  
栄町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬部  
〒105-8422 東京都港区虎ノ門2丁目2番1号 Tokyo  
(JP)

(74) 代理人/代理人 (米国についてのみ): 小澤 浩一  
(OZAWA, Koichi) 〒469-1123 大阪府 高槻市  
栄町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬部  
〒105-8422 東京都港区虎ノ門2丁目2番1号 Tokyo  
(JP)

(75) 代理人/代理人 (米国についてのみ): 小澤 浩一  
(OZAWA, Koichi) 〒469-1123 大阪府 高槻市  
栄町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬部  
〒105-8422 東京都港区虎ノ門2丁目2番1号 Tokyo  
(JP)

(54) Title: PYRAZOLOPYRIDINE DERIVATIVES AND MEDICINAL USE THEREOF

(55) 発明の名称: ピラゾロピリジン誘導体およびその医薬用途



## 明細書

## ヒラゾロピリン誘導体およびその医薬用途

## 技術分野

- 5 本発明は、スフィンゴシン-1-リン酸（以下、「Sph-1-P」という）受容体拮抗作用を有するヒラゾロピリン誘導体及びその医薬用途に関する。更には、Sph-1-P受容体拮抗作用を有する化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなる線維症治療薬に関する。より詳しくは、肝臓、腎臓、肺、心臓、皮膚の線維症および血管平滑筋の肥厚による動脈硬化症の治療効果並びに冠動脈血管壁の阻害効果を有する化合物及びその医薬用途に関する。
- 10 背景技術

- 細胞膜を構成する脂質は、グリセロリン脂質、コレステロールおよびスフィンゴ脂質に分けられる。更にはこの中のスフィンゴ脂質は、大きく2種類より構成されている。それは主要リン脂質の一つであるスフィンゴミエリンと、ガングリオシドなどの糖鎖をセラミド骨格に結合した多様な脂質である。これらのスフィンゴ脂質は外部からの刺激を受けると、スフィンゴミエリナーゼ又はエンドグリカナーゼの酵素作用によって、細胞膜又はリソソーム中で分解を受けセラミドに変換され、さらにセラミダーゼの作用でスフィンゴシンに代謝される。このスフィンゴシンはスフィンゴシキナーゼの作用を受けて、C1の水酸基がリン酸化されSph-1-Pとなる。このSph-1-Pも通常細胞内には蓄積せず、直ちにリパーゼによって分解され、ホスホエタノールアミンとパルミトアルデヒドに変えられる。このような細胞膜スフィンゴ脂質の代謝分解経路で生じる物質が、様々な機能を調節する因子であることが近年注目されてきた。
- 25

基本骨格にスフィンゴシンを持つこれらのスフィンゴ脂質の働きは、主に細胞内情報伝達に関与しており、特にセラミドやスフィンゴシンなどは重要なセカンドメッセンジャーとして細胞の増殖・分化・アポトーシスなどの細胞機能に関与していることが以前より知られていた。

- 一方、Sph-1-Pは、分解酵素であるリパーゼを含まない血小板中に蓄積され、活性化に伴って放出されることが見出されていた。放出されたSph-1-Pはメラノーマ細胞などの癌細胞や血管平滑筋細胞のPDGF依存性の細胞運動を強く阻害する細胞運動制御因子としての機能、あるいは線維芽細胞、腎メサンギウム細胞に対する増殖促進作用を有することが解明された。更には、種々の複雑な細胞反応の引き金となり、細胞内ストロマからのCa<sup>2+</sup>の放出、アラチン重合の調節、細胞死の阻止、MAPキナーゼシグナル伝達経路の調節を行うことも解明された。
- 5

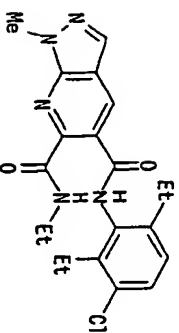
- 更に、Sph-1-Pが細胞外より細胞表面の受容体を介して作用する、いわゆる細胞間メッセンジャーとしての機能が解明されつつある。
- 10

- 例えば、Sph-1-Pが細胞内のIP<sub>3</sub>とは異なった部位からカルシウムを動員すること、pertussis toxin感受性G蛋白質に依存性とは非依存性の両方の細胞機構が存在し、それらを通してMAPキナーゼの活性化やDNA合成の促進をもたらすことなどにより、作用点は細胞内ではなく細胞表面の受容体を介することが見出された。その受容体としては、Edg-1、Edg-3、Edg-5 (AGRI6/H218)、Edg-6およびEdg-8遺伝子が近年クローニングされ、これらが特異的Sph-1-Pの受容体であることが報告された。その後の研究から、Edg-5は血管平滑筋、心臓、腎臓、肺、肝臓、皮膚などに特異的に分布することが明らかになった (BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, Vol. 190, No. 3, 1993, 1104-1109)。
- 15
- 20

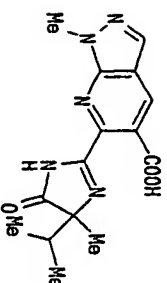
- 本発明者らは、さらにSph-1-Pについて研究を行った結果、これらの臓器に対する病態モデルで、病態の進行に伴って、Edg-5のmRNAレベルでの増加が認められることを見出した。このことにより、Edg-5がそれぞれの臓器における疾患発現に関与していることが示唆された。このため、Edg-5に特異的に作用する化合物はEdg-5が関与する疾患（例えば、動脈硬化症；腎線維症、肺線維症、肝線維症、心臓線維症、皮膚線維症等の線維症；冠動脈血管壁の増殖；喘息；腎炎；
- 25

神経障害；末梢神経障害；慢性関節リュウマチ；全身性ルーアスエリテ  
マトーデス（SLE）；癌等）の優れた治療薬として開発される可能性  
が考えられ、またそのような化合物が望まれる。

ところで、本願発明のときヒラロピリジン骨格を有する化合物と  
しては、例えば、国際公開番号WO00/06549に、下式



で表される化合物が開示されているが、当該化合物が本願のときSP  
h-1-P受容体に対して特異的に拮抗作用を有することや、それらが  
線維症治療薬として有用であることの記載は全く無いばかりか、それら  
を示唆するデータの開示も全くない。又、当該文献においては、その用  
途として除草剤の開示はあるが、線維症、冠動脈血管狭窄、喘息、腎炎、  
神経障害、末梢神経障害、慢性関節リュウマチ、全身性ルーアスエリテ  
マトーデス（SLE）および癌の治療薬の開示はなく、示唆されない。  
また、特開昭61-197580号公報には、下式



15  
で表される化合物が開示されているが、当該化合物が本願のときSP  
h-1-P受容体に対して特異的に拮抗作用を有することや、それらが  
線維症治療薬として有用であることの記載は全く無いばかりか、それら  
を示唆するデータの開示も全くない。又、当該文献においては、その用  
途として除草剤の開示はあるが、線維症、冠動脈血管狭窄、喘息、腎炎、

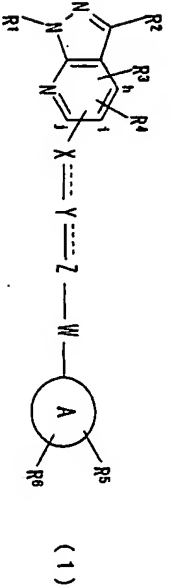
神経障害、末梢神経障害、慢性関節リュウマチ、全身性ルーアスエリテ  
マトーデス（SLE）および癌の治療薬の開示はなく、示唆されない。

本発明は、上記課題に鑑み、スライノゴジナー１ーリン酸受容体（E  
dg-5）に特異的に拮抗することにより、本受容体が関連する疾患を  
治療することを目的とする。具体的には、スライノゴジナー１ーリン酸  
受容体（E dg-5）が関連して起こる肝線維症、肺線維症、腎線維症、  
心臓線維症、皮膚線維症、動脈硬化症、冠動脈血管狭窄、喘息、腎炎、  
神経障害、末梢神経障害、慢性関節リュウマチ、全身性ルーアスエリテ  
マトーデス（SLE）、癌等の治療薬として有用な化合物を提供するこ  
とを目的とする。

#### 発明の開示

15  
本発明者らは、当該化合物を提供すべく鋭意検討を行った結果、下記  
一般式（１）で示されるヒラロピリジン誘導体およびそのプロドラッ  
グ並びにそれらの製薬上許容される塩が、スライノゴジナー１ーリン酸  
受容体（E dg-5）に特異的に拮抗することにより、肝線維症、肺線  
維症、腎線維症、心臓線維症、皮膚線維症、動脈硬化症、冠動脈血管狭  
窄、喘息、腎炎、神経障害、末梢神経障害、慢性関節リュウマチ、全身  
性ルーアスエリテマトーデス（SLE）、癌等を治療することができる  
ことを見出した。更には、一般式（１）における環Aが、置換されてい  
てもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ環残基又はC<sub>2-12</sub>  
アルコキシアルキル基を有することにより、拮抗活性を上げ、かつ副作  
用として降圧作用を有さないことを見出し、本発明を完成するに至った。  
より詳しくは、下記【１】乃至【４３】に示す通りである。

【１】一般式（１）



(式中、

- $R^1$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロアルキル基、置換されているもよいアリール基、置換されているもよいアラルキル基又は $-COR^7$  (ここで、 $R^7$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されているもよいアリール基、置換されているもよいアラルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換されているもよいアリールオキシ基又は置換されているもよいアラルオキシ基である) であり；

$R^2$ は、水素原子、置換されているもよい $C_{1-6}$ アルキル基又は置換されているもよいアリール基であり；

- 10  $R^3$ は、水素原子、置換されているもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルコシカルボニル基、ハロアルキル基、 $C_{2-7}$ シクロアルキル基又は置換されているもよいアリール基であり；

$R^4$ は、水素原子又は置換されているもよい $C_{1-6}$ アルキル基であり；

- 15  $R^5$ は、水素原子、 $C_{2-7}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルコシカルボニル基、カルボキシル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、シ (  $C_{1-6}$ アルキル ) アミノ基、アシル基、水酸基、置換されているもよいアリールオキシ基、置換されているもよいアラルオキシ基、置換されているもよいヘテロ環残基、 $C_{2-1}$ アラルコキシアルキル基又は $-CONHR^6$  (ここで、 $R^6$ は置換されているもよいアリール基又は置換されているもよいアラルキル基である) であり；

- 25  $R^6$ は、水素原子、 $C_{2-7}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルコシカルボニル基、カルボキシル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、シ (  $C_{1-6}$ アルキル ) アミノ基、アシル基、水酸基、置換されているもよいアリールオキシ基、置換されているもよいアラルオキシ基、置換されているもよいアラル基、置換されて

いてもよいアラルキル基、置換されているもよいヘテロ環残基、 $C_{2-1}$ アルコキシアルキル基又は $-CONHR^6$  (ここで、 $R^6$ は置換されているもよいアリール基又は置換されているもよいアラルキル基である) であり；

- 5  $X$ は、 $-N(R^9)$  (ここで、 $R^9$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $-NHR^{10}$  (ここで、 $R^{10}$ は、カルボキシル基又は $C_{2-6}$ アルコシカルボニル基である) である)、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-CH=$ 又は $-CH(R^{11})$  (ここで、 $R^{11}$ は、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である) であり；

- 10  $Y$ は、 $-N(R^{12})$  (ここで、 $R^{12}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されているもよいアラルキル基、 $C_{2-6}$ アルコシカルボニル基、置換されているもよいアリールオキシカルボニル基、置換されているもよいアラルキルオキシカルボニル基又は $-CONHR^{13}$  (ここで、 $R^{13}$ は、置換されているもよいアリール基又は置換されているもよいアラルキル基である) である)、 $=N-$ 、 $-CH_2-$ 、 $=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 又は単結合であり；

- 15  $Z$ は、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 又は単結合であり；  
 $W$ は、 $-N(R^{14})$  (ここで、 $R^{14}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されているもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されているもよいアリールオキシカルボニル基又はヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基である)、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$  (但し、窒素原子は環Aと結合する)、 $-CH_2-$ 、 $-NHCH_2-$  (但し、炭素原子は環Aと結合する) 又は単結合であり；

- 25 は、二重結合又は一重結合であり；

環Aは、アリール基、ヘテロ環残基又は $C_{2-7}$ シクロアルキル基である) で表わされるピラゾリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

[2]  $R^2$ が、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は置換されているもよい



アリール基であり；

$R^3$ が、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルコシカルボニル基、ハロアルキル基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基又は置換されていてもよいアリール基であり；

5  $R^4$ が、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり；

$R^6$ が、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルコシカルボニル基、カルボキシル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、アシル基、水酸基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアラルキル基又は-CONHR<sup>9</sup>(ここで、 $R^9$ は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基である)であり；

15  $R^6$ が、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルコシカルボニル基、カルボキシル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、アシル基、水酸基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロ環残基、 $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基又は-CONHR<sup>9</sup>(ここで、 $R^9$ は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基である)である、上記[1]のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

25 [3]  $R^1$ が、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は-COR<sup>1</sup>(ここで、 $R^1$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基又は置換されていてもよいアラルキルオキシ基である塩。

る)であり； $R^3$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基又は置換されていてもよいアリール基である、上記[1]又は[2]のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

5 [4]  $R^6$ が、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ環残基又は $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基である、上記[1]又は[2]のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

10 [5]  $R^6$ が、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ環残基又は $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基である、上記[4]のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

[6]  $R^1$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基であり；

$R^2$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基であり；

$R^3$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基であり；

15  $R^4$ が、水素原子であり；

$R^6$ が、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ環残基又は $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基であり；

$R^6$ が、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ環残基又は $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基であり；

20 Xが、-N( $R^9$ )- (ここで、 $R^9$ は、水素原子である)、-O-又は-CH( $R^{11}$ )- (ここで、 $R^{11}$ は、水素原子である)であり；

Yが、-N( $R^{12}$ )- (ここで、 $R^{12}$ は、水素原子である)であり；

Zが、-CO-であり；

25 Wが、-N( $R^{14}$ )- (ここで、 $R^{14}$ は、水素原子である)であり；

-----

が、一重結合であり；

環Aが、アリール基又はヘテロ環残基である、上記[1]又は[2]のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上

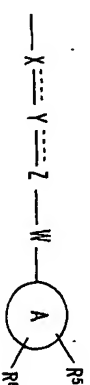
許容される塩。

[7] Xが、-N(R<sup>9</sup>)- (ここで、R<sup>9</sup>は、水素原子である)である、上記[6]のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロトワック又はそれらの製薬上許容される塩。

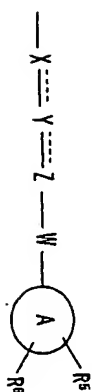
- 5 [8] R<sup>6</sup>が、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、ニトロ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-12</sub>アルコキシアルキル基、-COOR<sup>16</sup>基 (ここで、R<sup>16</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラールキル基である)、-NHCOOR<sup>16</sup>基 (ここで、R<sup>16</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラールキル基である)、-CONHR<sup>17</sup>基 (ここで、R<sup>17</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラールキル基である)、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、スルファミル基、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>18</sup>基 (ここで、R<sup>18</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラールキル基である)、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>基 (ここで、R<sup>19</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラールキル基である)、ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基及び置換されていてもよいアラールキルオキシ基からなる群より選ばれた少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残基であるか、あるいはC<sub>2-12</sub>アルコキシアルキル基であり；
- 20 R<sup>9</sup>が、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、ニトロ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-12</sub>アルコキシアルキル基、-COOR<sup>16</sup>基 (ここで、R<sup>16</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラールキル基である)、-NHCOOR<sup>16</sup>基 (ここで、R<sup>16</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラールキル基である)、-CONHR<sup>17</sup>基 (ここで、R<sup>17</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラールキル基である)、C<sub>1-6</sub>アル

- キルチオ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、スルファミル基、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>18</sup>基 (ここで、R<sup>18</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラールキル基である)、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>基 (ここで、R<sup>19</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラールキル基である)、ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基及び置換されていてもよいアラールキルオキシ基からなる群より選ばれた少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残基であるか、あるいは水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子又はC<sub>2-12</sub>アルコキシアルキル基である、上記[7]のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロトワック又はそれらの製薬上許容される塩。
- 10 [9] R<sup>6</sup>が、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基及びニトロ基からなる群より選ばれた少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残基であるか、あるいはC<sub>2-12</sub>アルコキシアルキル基であり；
- 15 R<sup>9</sup>が、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基及びニトロ基からなる群より選ばれた少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残基であるか、あるいは水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子又はC<sub>2-12</sub>アルコキシアルキル基である、上記[7]のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロトワック又はそれらの製薬上許容される塩。

[10] R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及び式



- 25 で表わされる置換基のピリジン環上の置換位置が、R<sup>3</sup>がh位、R<sup>4</sup>がi位、式



で表わされる置換基がj位である、上記[9]のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロトラック又はそれらの製薬上許容される塩。

[11] 環Aがアリール基である、上記[10]のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロトラック又はそれらの製薬上許容される塩。

[12] 環Aのアリール基がフェニル基である、上記[11]のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロトラック又はそれらの製薬上許容される塩。

[13] 環Aがヘテロ環残基である、上記[10]のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロトラック又はそれらの製薬上許容される塩。

[14] 環Aのヘテロ環残基がピリジル基、チアソリル基又はチエニル基である、上記[13]のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロトラック又はそれらの製薬上許容される塩。

[15] R<sup>5</sup>がC<sub>2-12</sub>アルコキシアルキル基である、上記[10]乃至[14]のいずれかのピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロトラック又はそれらの製薬上許容される塩。

[16] R<sup>6</sup>が置換されていてもよいアリール基である、上記[10]乃至[14]のいずれかのピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロトラック又はそれらの製薬上許容される塩。

[17] R<sup>6</sup>が置換されていてもよいヘテロ環残基である、上記[10]乃至[14]のいずれかのピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロトラック又はそれらの製薬上許容される塩。

[18] N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル]尿素、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[(5-メチル-4-フェニルチオフェ

11

ン-2-イル)尿素、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[(5-クロロ-4-フェニルチオフェン-2-イル)尿素、

5 N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル]尿素、

N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[3-クロロ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル]尿素、

10 N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-イル]尿素、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル]尿素、

15 N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[(5-メチル-4-フェニルチオフェン-2-イル)尿素、

20 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル]尿素、

N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル]尿素、

25 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-4-イル]尿素、

N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4

12

- b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4- (トリフルオロメチル) フエニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、
- N- [ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-ヒドロキシフエニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、
- N- [ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-ヒドロキシフエニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、
- N- [ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - (4-フェニルチオペン-2-イル) 尿酸、
- N- [ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - (4-フェニルチオペン-2-イル) 尿酸、
- N- [ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3-クロロフェニル) エリジン-4-イル] 尿酸、
- N- [ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3-クロロフェニル) エリジン-4-イル] 尿酸、
- N- [ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-クロロフェニル) エリジン-4-イル] 尿酸、
- N- [ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-クロロフェニル) エリジン-4-イル] 尿酸、
- N- [ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (2-クロロフェニル) エリジン-4-イル] 尿酸、

- N- [ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (2-クロロフェニル) エリジン-4-イル] 尿酸、
- N- [ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-フルオロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、
- N- [ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-フルオロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、
- N- [ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-tert-ブチルフェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、
- N- [ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-tert-ブチルフェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、
- N- [ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3, 5-ジクロロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、
- N- [ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3, 5-ジクロロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、
- N- [ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) エリジン-4-イル] 尿酸、
- N- [ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - (5-クロロ-4-フェニルチオペン-2-イル) 尿酸、
- N- [ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] エリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-クロロフェニル) -5-

メチルチアゾール-4-イル] 尿糞、

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(4-クロロフェニル) -5-メチルチアゾール-4-イル] 尿糞、

5 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-クロロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿糞、

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-クロロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿糞、

10 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3, 4-ジクロロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿糞、

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3, 4-ジクロロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿糞、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(4-メチルフェニル) チアゾール-4-イル] 尿糞、

20 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(4-メチルフェニル) チアゾール-4-イル] 尿糞、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(ピリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 尿糞、

25 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(ピリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 尿糞、

ン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 尿糞、

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 尿糞、

5 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(4-エトキシフェニル) ピリジン-4-イル] 尿糞、

10 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(4-エトキシフェニル) ピリジン-4-イル] 尿糞、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4-(3-クロロフェニル) チアゾール-2-イル] 尿糞、

15 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4-(3-クロロフェニル) チアゾール-2-イル] 尿糞、

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(3, 5-ジクロロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿糞、

20 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(3, 5-ジクロロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿糞、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(4-ニトロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿糞、

25 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(4-ニトロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿糞、

- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-ニトロフェニル)チア  
ゾール-4-イル]尿酸、  
N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-メトキシフェニル)チア  
ゾール-4-イル]尿酸、  
N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-メトキシ  
フェニル)チアゾール-4-イル]尿酸、  
10 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-フルオロフェニル)チア  
ゾール-4-イル]尿酸、  
N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-フルオロ  
フェニル)チアゾール-4-イル]尿酸、  
15 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2-フルオロフェニル)チア  
ゾール-4-イル]尿酸、  
N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2-フルオロ  
フェニル)チアゾール-4-イル]尿酸、  
20 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(チ  
オフェン-2-イル)ピリジン-4-イル]尿酸、  
25 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(チオフェン-2  
-イル)ピリジン-4-イル]尿酸、  
N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-ニトロフェ  
ニル)チアゾール-4-イル]尿酸、

- ニル)チアゾール-4-イル]尿酸、  
N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(4-クロロフェ  
ニル)チオフェン-2-イル]尿酸、  
5 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(4  
-クロロフェニル)チオフェン-2-イル]尿酸、  
N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(2-クロロフェ  
ニル)チオフェン-2-イル]尿酸、  
10 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(2  
-クロロフェニル)チオフェン-2-イル]尿酸、  
N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(3-クロロ-4  
-メトキシフェニル)チオフェン-2-イル]尿酸、  
15 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(3  
-クロロ-4-メトキシフェニル)チオフェン-2-イル]尿酸、  
20 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(4-メチルフェ  
ニル)チオフェン-2-イル]尿酸、  
N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(4  
-メチルフェニル)チオフェン-2-イル]尿酸、  
25 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(4-フルオロ  
フェニル)チオフェン-2-イル]尿酸、  
N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4

-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4-(4-フルオロフェニル) チオフェン-2-イル] 炭素、

N - [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3, 4-ジフルオロフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N - [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3, 4-ジフルオロフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N - [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-トリフルオロメチルフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N - [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-トリフルオロメチルフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N - [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(2, 3, 5-トリフルオロ-4, 6-ジメトキシフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N - [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(2, 3, 5-トリフルオロ-4, 6-ジメトキシフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N - [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-フルオロ-4-メチルフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N - [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-フルオロ-4-メチルフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N - [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(4-プロモフェニル) チアゾ

ール-4-イル] 炭素、

N - [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(4-プロモフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N - [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N - [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N - [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4-(2-フルオロフェニル) チオフェン-2-イル] 炭素、

N - [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4-(2-フルオロフェニル) チオフェン-2-イル] 炭素、

N - [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) ペリジン-4-イル] 炭素、

N - [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) ペリジン-4-イル] 炭素、

N - [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チオフェン-2-イル] 炭素、

N - [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3, 5-ジフルオロフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N - [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4

- b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3, 5-ジフル  
オロフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、  
N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (2, 6-ジフルオロフェニル)  
チアゾール-4-イル] 炭素、  
5 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-メチルフェニル) チアゾ  
ール-4-イル] 炭素、  
N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-メチルフェ  
ニル) チアゾール-4-イル] 炭素、  
N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3, 4-ジメチルフェニル)  
チアゾール-4-イル] 炭素、  
15 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-エチルフェニル) チアゾ  
ール-4-イル] 炭素、  
N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-エチルフェ  
ニル) チアゾール-4-イル] 炭素、  
20 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (2-クロロピリジン-4-イ  
ル) チアゾール-4-イル] 炭素、  
N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2, 6-ピス (3-ク  
ロロ-4-フルオロフェニル) ペリジン-4-イル] 炭素、  
25 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3,  
4-ジフルオロフェニル) ペリジン-4-イル] 炭素、

- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3, 4-ジフル  
オロフェニル) ペリジン-4-イル] 炭素、  
N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (チ  
オフェン-3-イル) ペリジン-4-イル] 炭素、  
5 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3, 4-ジフル  
オロフェニル) ペリジン-4-イル] 炭素、  
N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (チオフェン-3  
-イル) ペリジン-4-イル] 炭素、  
10 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3, 4-ジメチ  
ルフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、  
N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (3, 4-ジフル  
オロフェニル) チオフェン-2-イル] 炭素、  
15 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (3,  
4-ジフルオロフェニル) チオフェン-2-イル] 炭素、  
N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3,  
5-ジフルオロフェニル) ペリジン-4-イル] 炭素、  
20 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3, 5-ジフル  
オロフェニル) ペリジン-4-イル] 炭素、  
N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ペリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3-フルオロ  
フェニル) ペリジン-4-イル] 炭素、  
25 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ペリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3,  
4-ジフルオロフェニル) ペリジン-4-イル] 炭素、



ーフルオロフェニル) ビリジン-4-イル] 尿素、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N'- [3-クロロ-5- (ビリジン-4-  
 イル) フェニル] 尿素、

5 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N'- [3- (tert-ブトキシメチル)  
 -5-メチルフェニル] 尿素、

N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'- [3- (tert-ブト  
 キシメチル) -5-メチルフェニル] 尿素、

10 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N'- [5-プロモ-4- (メトキシメチル)  
 チオフェン-2-イル] 尿素、

N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'- [5-プロモ-4- (メ  
 トキシメチル) チオフェン-2-イル] 尿素、

15 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N'- [5-クロロ-4- (メトキシメチル)  
 チオフェン-2-イル] 尿素、

20 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'- [5-クロロ-4- (メ  
 トキシメチル) チオフェン-2-イル] 尿素、

N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N'- [2-クロロ-6- (メトキシメチル)  
 ビリジン-4-イル] 尿素、

25 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'- [2-クロロ-6- (メ  
 トキシメチル) ビリジン-4-イル] 尿素、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ

ン-6-イル) アミノ] -N'- [2-クロロ-6- (4-フルオロフ  
 エニル) ビリジン-4-イル] 尿素、

N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N'- (2-クロロ-6-フェニルビリジ  
 ン-4-イル) 尿素、及び、

5 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'- [2-クロロ-6- (4  
 -フルオロフェニル) ビリジン-4-イル] 尿素

からなる群より選ばれる上記 [3] のピラゾロビリジン誘導体若しくは  
 そのプロラック又はそれらの製薬上許容される塩。

10 [19] N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾ  
 ロ [3, 4-b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'- [2-クロロ  
 -6- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) ビリジン-4-イル] 尿  
 素、

15 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N'- [2-クロロ-6- (3, 4, 5-トリ  
 フルオロフェニル) ビリジン-4-イル] 尿素、

N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'- [2-クロロ-6- (4  
 - (ジメチルアミノ) フェニル) ビリジン-4-イル] 尿素、

20 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N'- [2-クロロ-6- (4- (ジメチル  
 アミノ) フェニル) ビリジン-4-イル] 尿素、

1H-6- [(2-クロロ-6- (3-クロロ-4-フルオロフェニル)  
 ビリジン-4-イル) アミノカルボニル] プロ-4-イソプロピル-1,  
 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジン、

25 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N'- [2-クロロ-6- (4-メチルチオ  
 フェニル) ビリジン-4-イル] 尿素、

- N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-メチルチオフェニル)ピリジン-4-イル] 尿酸、
- N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[6-(4-(ベンゾイルアミノ)フェニル)-2-クロロピリジン-4-イル] 尿酸、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[6-(4-(ベンゾイルアミノ)フェニル)-2-クロロピリジン-4-イル] 尿酸、
- 10 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[6-(4-(アセチルアミノ)フェニル)-2-クロロピリジン-4-イル] 尿酸、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[6-(4-(アセチルアミノ)フェニル)-2-クロロピリジン-4-イル] 尿酸、
- 15 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)チアゾール-4-イル] 尿酸、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)チアゾール-4-イル] 尿酸、
- 20 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[4-(3-アセチルアミノ-5-クロロフェニル)-5-クロロチオフェン-2-イル] 尿酸、
- 25 N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[4-(3-アセチルアミノ-5-クロロフェニル)-5-クロロチオフェン-2-イル] 尿酸、
- N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(3-メトキシカ

- ルボニルフェニル)チオフェン-2-イル] 尿酸、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(3-メトキシカルボニルフェニル)チオフェン-2-イル] 尿酸、
- 5 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-(アセチルアミノ)フェニル)チアゾール-4-イル] 尿酸、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-(アセチルアミノ)フェニル)チアゾール-4-イル] 尿酸、
- 10 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-(ベンゾイルアミノ)フェニル)チアゾール-4-イル] 尿酸、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-(ベンゾイルアミノ)フェニル)チアゾール-4-イル] 尿酸、
- 15 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-(ベンゾイルアミノ)フェニル)チアゾール-4-イル] 尿酸、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-(ベンゾイルアミノ)フェニル)チアゾール-4-イル] 尿酸、
- 20 N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-4-イル] 尿酸、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-4-イル] 尿酸、
- 25 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-4-イル] 尿酸、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-4-イル] 尿酸、
- N-[(1H-3,4-ジメチル-1-フェニルピラゾロ[3,4-b]

- ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2, 6-ジクロロヒリジン-4-イル) 尿素、
- N- [(1H-3, 4-ジメチル-1-(4-メチルフェニル) ピラゾロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2, 6-ジクロロヒリジン-4-イル) 尿素、
- 5 N- [(1H-1-エチル-4-メチルピラゾロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2, 6-ジクロロヒリジン-4-イル) 尿素、
- 10 N- [(1H-1-ベンジル-3, 4-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2, 6-ジクロロヒリジン-4-イル) 尿素、
- N- [(1H-3, 4-ジメチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピラゾロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2, 6-ジクロロヒリジン-4-イル) 尿素、及び、
- 15 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2-クロロ-6-フェニルヒリジン-4-イル) 尿素
- からなる群より選ばれた上記 [2] のピラゾロヒリジン誘導体若しくはそのプロラック又はそれらの製薬上許容される塩。
- 20 [20] N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2-クロロ-6-プロピルヒリジン-4-イル) 尿素、
- N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) -6-ヒドロキシヒリジン-4-イル] 尿素、
- 25 N- [(1H-1-ベンジル-4-イソプロピル-3-メチルピラゾロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ヒリジン-4-イル] 尿素

- N- [(1H-1-ベンジル-4-イソプロピル-3-メチルピラゾロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ヒリジン-4-イル] 尿素、
- 5 N- [(1H-4-イソプロピル-3-メチルピラゾロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ヒリジン-4-イル] 尿素、
- 10 N- [(1H-4-(1-ベンジロキシプロパン-2-イル) -1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(4-フルオロフェニル) ヒリジン-4-イル] 尿素、
- 15 N- [(1H-3, 4-ジメチル-1-フェニルピラゾロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ヒリジン-4-イル] 尿素、
- N- [(1H-3, 4-ジメチル-1-(4-メチルフェニル) ピラゾロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ヒリジン-4-イル] 尿素、
- 20 N- [(1H-1-エチル-4-メチルピラゾロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ヒリジン-4-イル] 尿素、
- N- [(1H-3, 4-ジメチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピラゾロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ヒリジン-4-イル] 尿素、
- 25 N- [(1H-1, 3-ジメチル-4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピラゾロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'

- ー [2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿薬、
- N-[ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'- (2-クロロ-6-シクロブチルピリジン-4-イル) 尿薬、
- 5 N-[ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'- (2-クロロ-6-シクロブチルピリジン-4-イル) 尿薬、
- N-[ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'- (2-クロロ-6-シクロペンチルピリジン-4-イル) 尿薬、
- 10 N-[ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'- (2-クロロ-6-シクロペンチルピリジン-4-イル) 尿薬、
- N-[ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'- (2-クロロ-6-シクロヘキシルピリジン-4-イル) 尿薬、
- 15 N-[ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'- (2-クロロ-6-シクロヘキシルピリジン-4-イル) 尿薬、
- N-[ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'- (2-クロロ-6-シクロヘキシルピリジン-4-イル) 尿薬、
- 20 N-[ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'- (2-クロロ-6-シクロヘキシルピリジン-4-イル) 尿薬、
- N-[ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'- (2-クロロ-6-シクロヘキシルピリジン-4-イル) 尿薬、
- 25 N-[ (1H-3-ペンジルオキシメチル-4-イソプロピル-1-メチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'- (2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4

- ーイル] 尿薬、
- N-[ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'- [5-クロロ-4-(4-エチルアミノカルボニル) フェニル] チオフェン-2-イル] 尿薬、
- 5 N-[ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'- [5-クロロ-4-(4-エチルアミノカルボニル) フェニル] チオフェン-2-イル] 尿薬
- 10 N-[ (1H-3, 4-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'- [2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿薬、
- N-[ (1H-1-エチル-3, 4-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'- [2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿薬、
- 15 N-[ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) メチル ]-N'- [2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿薬、及び
- 20 N-[ (1H-1, 3, 4, 5-テトラメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'- [2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿薬
- からなる群より選ばれる上記 [1] のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。
- [21] 上記 [1] 乃至 [20] のいずれかのピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩と医薬的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。
- 25 [22] 上記 [1] 乃至 [20] のいずれかのピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有するスライゴジン-1-リン酸受容体拮抗剤。
- [23] 上記 [1] 乃至 [20] のいずれかのピラゾロピリジン誘導

体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する線維症治療薬。

[24] 線維症が肝線維症である上記 [23] の線維症治療薬。

[25] 線維症が肺線維症である上記 [23] の線維症治療薬。

5 [26] 肝疾患治療薬との併用のための上記 [23] 又は [24] の線維症治療薬。

[27] 肝疾患治療薬が免疫増強薬、肝庇護薬、肝機能改善薬及び肝不全治療薬からなる群より選ばれる上記 [26] の線維症治療薬。

10 [28] 肝疾患治療薬がインターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\beta$ 、インターフェロン $\alpha-2a$ 、インターフェロン $\alpha-2b$ 及びグリチルリチン合剤からなる群より選ばれる上記 [27] の線維症治療薬。

[29] 降圧薬との併用のための上記 [23] の線維症治療薬。

15 [30] 降圧薬がループ利尿薬、アンジオテンジン変換酵素阻害薬、アンジオテンジンII受容体拮抗薬、Ca拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬、 $\alpha$ 、 $\beta$ 遮断薬及び $\alpha$ 遮断薬からなる群より選ばれる上記 [29] の線維症治療薬。

20 [31] 降圧薬がフロセミド徐放剤、カプトプリル、カプトプリル徐放剤、エペイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、シラザプリル、リシナプリル、塩酸ベナゼプリル、塩酸イミダプリル、塩酸テモカプリル、塩酸キナプリル、トランボラプリル、ペリントプリルエ

25 ルズミン、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、塩酸ニカルジピン、塩酸ニカルジピン徐放剤、ニルバジピン、ニフェジピン、ニフェジピン徐放剤、塩酸ベニジピン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ジルチアゼム徐放剤、ニボルジピン、ニトレンジピン、塩酸ベニジピン、塩酸バルニジピン、塩酸エホニジピン、ベシル酸アムロジピン、フェロジピン、シルニジピン、アラニジピン、塩酸フロアラノロール、塩酸フロアラノロール徐放剤、ベンブロール、ベンブロール徐放剤、塩酸インデノ

ロール、塩酸カルテオロール、塩酸カルテオロール徐放剤、塩酸ニトロロール、塩酸ニトロロール徐放剤、アテノロール、塩酸アセトロール、酒石酸メトプロロール、酒石酸メトプロロール徐放剤、ニフラジ

ロール、硫酸ベンブトロール、ナドロール、塩酸チリソロール、カルベジロール、フマル酸ビソプロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸セリプロロール、マロン酸ボシブトロール、塩酸ベバントロール、塩酸ラベタロール、塩酸アラノロール、塩酸アモスラノロール、塩酸アラソシン、塩酸テラソシン、メシル酸トキサソシン、塩酸アナソシン、塩酸アナソシン徐放剤、ウラビジル及びメシル酸フェントラミンからなる群より選ばれる上記 [30] の線維症治療薬。

[32] 強心薬との併用のための上記 [23] の線維症治療薬。

10 [33] 強心薬がジギタリス製剤、キサンチン系製剤、カテコールアミン系及びPDEIII阻害薬からなる群より選ばれる上記 [32] の線維症治療薬。

15 [34] 強心薬がジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、デスラノジド、ラタトシドC、フロスジラリジン、アミノフイリン、コリンテオファイリン、ジフロファイリン、フロキシファイリン、塩酸トバミン、塩酸トフラミン、トカルバミン、アムリノン、塩酸オルプリノン、ミルリノン、デノバミン及びクラテグスエクスからなる群より選ばれる上記 [32] の線維症治療薬。

20 [35] 免疫増強薬、肝庇護薬、肝機能改善薬及び肝不全治療薬からなる群より選ばれる肝疾患治療薬とスファインゴシン-1-リン酸受容体拮抗剤とを組み合わせる線維症の治療又は予防用医薬組成物。

[36] 肝疾患治療薬がインターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\beta$ 、インターフェロン $\alpha-2a$ 、インターフェロン $\alpha-2b$ 及びグリチルリチン合剤からなる群より選ばれる上記 [35] の医薬組成物。

25 [37] スファインゴシン-1-リン酸受容体拮抗剤が上記 [1] 乃至 [20] のいずれかのピラゾロピリジン誘導体若しくはその医薬上許容し得る塩又はそれらのプロドラッグである上記 [35] 又は [36] の医薬組成物。

[38] ループ利尿薬、アンジオテンジン変換酵素阻害薬、アンジオテンジンII受容体拮抗薬、Ca拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬、 $\alpha$ 、 $\beta$ 遮断薬及び

$\alpha$ 遮断薬からなる群より選ばれる降圧薬とスライノゴジン-1-リン酸受容体拮抗剤とを組み合わせてなる動脈硬化の治療又は予防用医薬組成物。

- 【39】 降圧薬がフロセミド徐放剤、カプトプリル、カプトアリル徐放剤、アレーン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、シラザプリル、リシナプリル、塩酸ベナセプリル、塩酸イミダプリル、塩酸デモカプリル、塩酸キナプリル、トラシドラプリル、ペリシドプリルエルフミン、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、塩酸ニカルジピン、塩酸ニカルジピン徐放剤、ニルバジピン、ニフェジピン、ニフェジピン徐放剤、塩酸ベニジピン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ジルチアゼム徐放剤、ニソルジピン、ニトレンジピン、塩酸マニジピン、塩酸バルニジピン、塩酸エホニジピン、ベシル酸アムロジピン、フェロジピン、シルニジピン、アラニジピン、塩酸フロアラノロール、塩酸フロアラノロール徐放剤、ヒンドロール、ヒンドロール徐放剤、塩酸インデノロール、塩酸カルテオロール、塩酸カルテオロール徐放剤、塩酸ニトロロール、塩酸ニトロロール徐放剤、アテノロール、塩酸アゼトロール、酒石酸メトプロロール、酒石酸メトプロロール徐放剤、ニトラジロール、硫酸ベンゾトロール、ナフトロール、塩酸チリソロール、カルベジロール、フマル酸ビソプロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸セリプロロール、マロン酸ボビンドロール、塩酸ベバントロール、塩酸ラベタロール、塩酸フロチノロール、塩酸アモスラロール、塩酸アラソジン、塩酸テラソジン、メシル酸ドキサソジン、塩酸アナソジン、塩酸アナソジン徐放剤、ウラビジル及びメシル酸フェントラミンからなる群より選ばれる上記【38】の医薬組成物。
- 【40】 スライノゴジン-1-リン酸受容体拮抗剤が上記【1】乃至【20】のいずれかのピラゾロピリジン誘導体若しくはその医薬上許容し得る塩又はそれらのプロドラッグである上記【38】又は【39】の医薬組成物。

【41】 ジギタリス製剤、キサンチン系製剤、カテコルアミン系及びPDE11阻害薬からなる群より選ばれる強心薬とスライノゴジン

-1-リン酸受容体拮抗剤とを組み合わせてなる動脈硬化の治療又は予防用医薬組成物。

- 【42】 ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、デスラノジド、ラナトシドC、フロスシラリジン、アミノアリン、コリンチオアリオン、ジフロアリン、フロキシアリン、塩酸ドバミン、塩酸ドバタミン、ドカルバミン、アムリノン、塩酸オルグリノン、ミルリノン、デノバミン及びクラテグスエキスからなる群より選ばれる強心薬とスライノゴジン-1-リン酸受容体拮抗剤とを組み合わせてなる動脈硬化の治療又は予防用医薬組成物。

- 【43】 スライノゴジン-1-リン酸受容体拮抗剤が上記【1】乃至【20】のいずれかのピラゾロピリジン誘導体若しくはその医薬上許容し得る塩又はそれらのプロドラッグである上記【41】又は【42】の医薬組成物。

#### 発明の実施の形態

- 15 本明細書において使用する各置換基の定義は次の通りである。

「ハロゲン原子」とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子である。R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>において好ましくは塩素原子である。

- 「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝してよいアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基又はヘキシル基等であり、好ましくは炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝してよいアルキル基である。特に好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基又はイソブチル基である。R<sup>1</sup>において好ましくはメチル基、エチル基であり、特に好ましくはメチル基であり、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>において好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基又はオクチル基であり、特に好ましくはメチル基であり、R<sup>7</sup>において好ま

しくはメチル基又はエチル基であり、 $R^0$ において好ましくは $C_{1-4}$ アルキル基（特に好ましくはメチル基）であり、 $R^{11}$ において好ましくは $C_{1-4}$ アルキル基（特に好ましくはメチル基）であり、 $R^{12}$ において好ましくはメチル基であり、 $R^{14}$ において好ましくはメチル基であり、 $R^{16}$ において好ましくはメチル基であり、 $R^{17}$ において好ましくはメチル基であり、 $R^{18}$ において好ましくはメチル基であり、 $R^{19}$ において好ましくはメチル基である。

$R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ における「 $C_{1-6}$ アルキル基」は下記置換基で置換されているもよく、当該置換基は同一でも、異なっているもよく、またその置換基の数および位置は任意であって、限定されるものではない。

置換基としては、例えば、アラルキルオキシ基（好ましい総炭素数7～10であり、具体的にはベンジルオキシ基、フエネチルオキシ基など）、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子、カルバモイル基、アミノ基などが挙げられる。「置換されているもよい $C_{1-6}$ アルキル基」の好ましい具体例としては、 $R^2$ においては、好ましくはメチル基、 $tert$ -ブチル基、ベンジルオキシメチル基であり、より好ましくはメチル基又は $tert$ -ブチル基であり、特に好ましくはメチル基であり、 $R^3$ において好ましくはメチル基、エチル基、 $tert$ -ブチル基、イソプロピル基、イソプロピル基、1-ベンジルオキシプロパン-2-イル基又は1-ヒドロキシプロパン-2-イル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、 $tert$ -ブチル基又はイソプロピル基であり、特に好ましくはメチル基またはイソプロピル基であり、 $R^4$ において好ましくはメチル基、イソプロピル基、1-ベンジルオキシプロパン-2-イル基又は1-ヒドロキシプロパン-2-イル基であり、特に好ましくはメチル基である。

「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝してもよいアルコキシ基を表し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、 $tert$ -ブトキシ基、ベンチ

ルオキシ基、 $tert$ -ブチルオキシ基又はヘキシルオキシ基であり、好ましくは炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝してもよいアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、 $tert$ -ブトキシ基）である。特に好ましくはメトキシ基又はエトキシ基である。 $R^5$ において好ましくはメトキシ基であり、 $R^6$ 及び $R^9$ において好ましくはメトキシ基又はエトキシ基であり、 $R^7$ において好ましくはメトキシ基である。

「 $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基」とは、アルコキシ部が上記アルコキシ基と同義であり、かつアルキル部が上記アルキル基と同義である（すなわち、総炭素数が2～12個である）アルコキシアルキル基であり、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、ブトキシメチル基、ベンチルオキシメチル基、ヘキシルオキシメチル基、エトキシエチル基などが挙げられる。 $R^5$ および $R^9$ において好ましくはメトキシメチル基、エトキシメチル基、 $tert$ -ブトキシメチル基であり、より好ましくはメトキシメチル基、 $tert$ -ブトキシメチル基である。

「 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基」とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基又は $tert$ -ブトキシカルボニル基等のアルキル部が炭素数1乃至5個であるアルコキシカルボニル基を表す。好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又は $tert$ -ブトキシカルボニル基である。 $R^3$ 、 $R^6$ 及び $R^9$ において好ましくはメトキシカルボニル基であり、 $R^{10}$ において好ましくはメトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基であり、 $R^{12}$ において好ましくはメトキシカルボニル基又は $tert$ -ブトキシカルボニル基である。

「ハロアルキル基」とは、上記 $C_{1-6}$ アルキル基が上記ハロゲン原子で置換されたものであり、例えばクロロメチル基、フロモメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフ

ロロメチル基、トリアロモメチル基、トリクロロエチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロプロピル基又はクロロフチル基等であり、好ましくはクロロメチル基、フロモメチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基又はトリクロロメチル基である。特に好ましくはトリフルオロメチル基である。R<sup>1</sup>において好ましくは2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>において好ましくはトリフルオロメチル基又はジフルオロメチル基である。

- 「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」とは、炭素数2乃至6個の直鎖又は分枝してもよいアルキニル基であり、例えばエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基等であり、好ましくは炭素数2乃至4個の直鎖又は分枝してもよいアルキニル基である。R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>において好ましくはエチニル基である。

- 「C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、1乃至6個の直鎖または分枝してもよいアルキル基で一置換されたアミノ基を表し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等である。好ましくはメチルアミノ基又はエチルアミノ基等である。R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>において好ましくはメチルアミノ基又はエチルアミノ基である。

- 「ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基」とは、1乃至6個の直鎖または分枝していてもよいアルキル基で二置換されたアミノ基を表し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等であり、好ましくはジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基等である。R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>において好ましくはジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基である。

- 「アシル基」とは、炭素数1のホルミル基；炭素数2乃至6個のアルカノイル基（例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基若しくはペンタロイル基等）；又はアリール基上に1乃至3個の置換基を有してもよいアロイル基（例えば、ベンゾイル基等；ここでいう置換基とは、下記「置換されていてもよいアリール基」の置換基と同義である）であ

る。好ましくはホルミル基、アセチル基、ペンタロイル基又はベンゾイル基である。R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>において好ましくはアセチル基である。

- 「アリール基」とは、例えば、フェニル基、ナフチル基、ピフェニル基等のC<sub>6-12</sub>アリール基であり、環Aにおいて、好ましくはフェニル基である。

- 「置換されていてもよいアリール基」とは、少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、例えばフェニル基、ナフチル基、ピフェニル基等のC<sub>6-12</sub>アリール基であり、好ましくはフェニル基である。置換基は、同一又は異なってもよく、また、その置換基の数および位置は任意であって、特に制限されるものではない。具体的には、C<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基等）；水酸基；C<sub>1-6</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等）；C<sub>2-12</sub>アルコキシアルキル基（R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>における「C<sub>2-12</sub>アルコキシアルキル基」と同義であり、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基など）；ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等）；ニトロ基；シアノ基；アシル基（例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等）；アシルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基等）；メルカプト基；C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基（例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基等）；C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基等）；アミノ基；C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等）；ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基（例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等）；カルボキシ基；-COOR<sup>15</sup>基（式中、R<sup>15</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラリル基を示す）；置換されていてもよいアラリル基（「置換されていてもよいアリール基」における置換基（但し、置換



- されていてもよいアラルキル基は除く)で置換されていてもよいアラルキル基であり、例えばフエニルエチル基など)；アミド基(—CONH<sub>2</sub>)；—NHCO R<sup>16</sup>基(式中、R<sup>16</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を示す)；—CONHR<sup>17</sup>基(式中、R<sup>17</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を示す)；ハロアラルキル基(例えば、トリフルオロメチル基等)；C<sub>1-6</sub>アラルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等)；スルファミル基；—SO<sub>2</sub>NHR<sup>18</sup>基(式中、R<sup>18</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を示す)；—SO<sub>2</sub>N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>基(式中、R<sup>19</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を示す)；置換されていてもよいアラルキルオキシ基(「置換されていてもよいアリール基」における置換基(但し、置換されていてもよいアラルキルオキシ基は除く)で置換されていてもよいアラルキルオキシ基であり、例えばベンジルオキシ基、フエニルエチルオキシ基など)；C<sub>3-7</sub>シクロアラルキル基(例えば、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等)；フエニル基；アシルアミド基(例えば、アセトアミド基、プロピオニルアミド基等)等であり、R<sup>6</sup>およびR<sup>9</sup>においては、好ましくは、ハロゲン原子(特に好ましくはトリフルオロメチル原子、臭素原子)、ハロアラルキル基(特に好ましくはトリフルオロメチル基)、水酸基、ニトロ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基(特に好ましくはメチル基、エチル基、tert-ブチル基)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(特に好ましくはメトキシ基、エトキシ基)、C<sub>2-12</sub>アルコキシアルキル基(特に好ましくはメトキシメチル基、エトキシメチル基)、—COOR<sup>15</sup>基(R<sup>15</sup>は、特に好ましくはメチル基、フエニル基、フエニルエチル基など)、—NHCO R<sup>19</sup>基(R<sup>19</sup>は、特に好ましくはメチル基、フエニル基、フエニルエチル基)、—CONHR<sup>17</sup>基(R<sup>17</sup>は、特に好ましくはメチル基、フエニル基、フエニルエチル基)、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基(特に好

- ましくはメチルチオ基)、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基(特に好ましくはメチルスルフィニル基)、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基(特に好ましくはメチルスルホニル基)、スルファミル基、—SO<sub>2</sub>NHR<sup>18</sup>基(R<sup>18</sup>は、特に好ましくはメチル基、フエニル基、フエニルエチル基)、—SO<sub>2</sub>N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>基(R<sup>19</sup>は、特に好ましくはメチル基、フエニル基、フエニルエチル基)、ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基(特に好ましくはジメチルアミノ基)又は置換されていてもよいアラルキルオキシ基(特に好ましくはベンジルオキシ基)であり、より好ましくはハロゲン原子、ハロアラルキル基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基又はニトロ基である。
- 上記のR<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>は、それぞれ独立して、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を示し、ここで、「C<sub>1-6</sub>アルキル基」は前記したR<sup>1</sup>などで示される「C<sub>1-6</sub>アルキル基」と同義であり、「置換されていてもよいアリール基」は前記したR<sup>6</sup>などの「置換されていてもよいアリール基」と同義であり、「置換されていてもよいアラルキル基」は後記のR<sup>7</sup>などの「置換されていてもよいアラルキル基」と同義である。
- 「置換されていてもよいアリール基」の好ましい具体例としては、R<sup>1</sup>においてはフエニル基、メチルフエニル基であり、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>においてはフエニル基であり、R<sup>9</sup>においてはフエニル基又はハロゲン原子で置換されたフエニル基(例えば、プロモフエニル基など)であり、R<sup>13</sup>においてはフエニル基又はハロゲン原子で置換されたフエニル基(例えば、プロモフエニル基、クロロフエニル基、ジクロロフエニル基など)であり、R<sup>6</sup>およびR<sup>9</sup>においてはフエニル基、クロロフエニル基、ジクロロフエニル基、クロロ—フルオロフエニル基、クロロ—メトキシフエニル基、フルオロフエニル基、ジフルオロフエニル基、トリフルオロフエニル基、フルオロ—メチルフエニル基、トリフルオロ—ジメトキシフエニル基、プロモフエニル基、トリフルオロメチルフエニル基、ヒドロキシフエニル基、メチルフエニル基、ジメチルフエニル基、エチルフエ

ニル基、 $\text{tert}$ -ブチルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、メトキシメチルフェニル基、エトキシメチルフェニル基、ニトロフェニル基、メトキシカルボニルフェニル基、イソプロトキシカルボニルフェニル基、フェニルオキシカルボニルフェニル基、(2-フェニルエチル)オキシカルボニルフェニル基、アセチルアミノフェニル基、イソバシリルアミノフェニル基、4-メチルペンタノイルアミノ基、ペンゾイルアミノフェニル基、(3-フェニルプロパノイル)アミノフェニル基、 $N$ -メチルアミノフェニル基、 $N$ -エチルアミノフェニル基、 $N$ -イソブチルアミノフェニル基、 $N$ -フェニルアミノフェニル基、 $N$ -(2-フェニルエチル)アミノフェニル基、メチルスルホニルフェニル基、メチルスルホニルフェニル基、ジメチルアミノフェニル基、スルホアモイルフェニル基、 $N$ -メチルスルホアモイルフェニル基、 $N$ -イソブチルスルホアモイルフェニル基、 $N$ -フェニルスルホアモイルフェニル基、 $N$ -(2-フェニルエチル)スルホアモイルフェニル基、 $N$ -ジメチルスルホアモイルフェニル基、 $N$ -イソブチルスルホアモイルフェニル基、 $N$ -ジフェニルスルホアモイルフェニル基、 $N$ -ビス(2-フェニルエチル)スルホアモイルフェニル基、ベンジルオキシフェニル基又はアセチルアミノクロロフェニル基であり、より好ましくはフェニル基、クロロフェニル基、ジクロロフェニル基、クロロ-フルオロフェニル基、フルオロ-フルオロフェニル基、トリフルオロフェニル基、ジフェニル基、フロモフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、ヒドロキシフェニル基、メチルフェニル基、ジメチルフェニル基、エチルフェニル基、 $\text{tert}$ -ブチルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、ニトロフェニル基である。

$R^{16}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{19}$ および $R^{10}$ における「置換されているもよいアリール基」は、上記「置換されているもよいアリール基」と同義である。

「アリールキル基」とは、アリール部がフェニル基(ここで、該フェニル基は上記置換されているもよいアリール基で述べた置換基で置換されてもよく、置換基の数および位置は特に限定されない)であり、かつアリール部が炭素数1乃至8個、好ましくは1乃至6個のアリール基であるアリールアルキル基であって、例えば、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基又はフェニルヘキシル基の $C_{1-12}$ アリールキル基等が挙げられ、好ましくはベンジル基又はフェニルエチル基である。 $R^1$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ において好ましくはベンジル基であり、 $R^6$ および $R^9$ において好ましくはフェニルエチル基又はフルオロベンジル基であり、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{19}$ および $R^{10}$ において、好ましくはフェニルエチル基である。

「アリールオキシ基」とは、アリール部が上記アリール基と同義であるアリールオキシ基であり、ここでいうアリール部は上記置換されているもよいアリール基で述べた置換基で置換されてもよい。置換基の数および位置は特に限定されない。例えば、フェノキシ基、ナフチルオキシ基等の $C_{6-12}$ アリールオキシ基が挙げられ、好ましくはフェノキシ基である。 $R^5$ 、 $R^9$ 及び $R^7$ において好ましくはフェノキシ基である。

「アリールキルオキシ基」とは、アリール部が上記アリール基と同義であり、かつアルコキシ部が炭素数1乃至4個のアルコキシ基である $C_{1-10}$ アリールキルオキシ基であり、ここでいうアリール部は上記置換されているもよいアリール基で述べた置換基で置換されてもよい。置換基の数および位置は特に限定されない。例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、フェニルブチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはベンジルオキシ基である。 $R^5$ 、 $R^9$ 及び $R^7$ において好ましくはベンジルオキシ基又は2-フェニルエチルオキシ基である。

「アリールオキシカルボニル基」とは、アリール部が上記アリール基と同義である $C_{7-10}$ アリールオキシカルボニル基であり、ここでいうアリール部は上記置換されているもよいアリール基で述べた置換基で置換

置換基の数および位置は特に限定されない。例えば、 $\alpha$ -エノキシカルボルニル基、 $\alpha$ -ナフチルオキシカルボルニル基等が挙げられ、好ましくは $\alpha$ -エノキシカルボルニル基である。 $R^{1,2}$ 及び $R^{1,4}$ において好ましくは $\alpha$ -エノキシカルボルニル基である。

5 「アラルキルオキシカルボニル基」とは、アリール部が上記アリール基と同義であり、かつアラルコキシ部が炭素数 1乃至4個のアラルコキシ基である。C<sub>6</sub>-1, アラルキルオキシカルボニル基であり、ここでいうアリール部は上記置換されているもよいアリール基で述べた置換基で置換されてもよい。置換基の数および位置は特に限定されない。例えば、ベンジジアルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、フェニルプロピルオキシカルボニル基、フェニルブチルオキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくはベンジアルオキシカルボニル基である。R<sup>1,2</sup>及びR<sup>1,4</sup>において好ましくはベンジアルオキシカルボニル基である。

「C<sub>3</sub>- $\gamma$ シクロロアルキル基」とは、炭素数3乃至7個のシクロロアルキル基を意味し、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1-メチルシクロヘキシル基、シクロヘプチル基等である。好ましくは炭素数3乃至6個のシクロロアルキル基であり、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基である。特に好ましくはシクロプロピル基又はシクロヘキシル基である。R<sup>3</sup>において好ましくはシクロプロピル基である。環Aにおいて好ましくはシクロヘキシル基である。R<sup>6</sup>およびR<sup>6</sup>において好ましくは炭素数4乃至7のシクロロアルキル基（例えば、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル）である。

25 「ヘテロ環残基」とは、環を構成する原子として炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる炭素原子を1乃至3個含む5乃至6員の芳香族炭素環、飽和炭素環、不飽和炭素環又はこれらの炭素環とベンゼン環が結合した結合炭素環を意味し、具体的には、チオフェン-2-イル基、チオチオフェン-3-イル基、フラン-2-イル基、

- フランソワ3-イル基、ヒロール-1-イル基、ヒロール-2-イル基、ヒロール-3-イル基、イミダゾール-1-イル基、イミダゾール-2-イル基、イミダゾール-4-イル基、ピラゾール-1-イル基、ピラゾール-3-イル基、ピラゾール-4-イル基、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、チアゾール-5-イル基、オキサゾール-2-イル基、オキサゾール-4-イル基、オキサゾール-5-イル基、イソオキサゾール-3-イル基、イソオキサゾール-4-イル基、イソオキサゾール-5-イル基、ヒリミジン-2-イル基、ヒリミジン-4-イル基、ヒリミジン-5-イル基、ヒリジン-2-イル基、ヒリジン-3-イル基、ヒリジン-4-イル基、ペンゾチオフェン-2-イル基、ペンゾチオフェン-3-イル基、ペンゾフラン-2-イル基、ペンゾフラン-3-イル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基、ベンゾイミダゾール-1-イル基、ベンゾイミダゾール-2-イル基、ベンゾチアゾール-2-イル基、ペンゾオキサゾール-2-イル基、キノリン-2-イル基、キノリン-3-イル基、キノリン-4-イル基、キノリン-1-イル基、キノリン-3-イル基、イソキノリン-4-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、モルホリン-4-イル基等である。

環Aにおいて好ましくはピリジル基(例えば、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基など)、ベンゾキサル-2-イル基、モルホリン-4-イル基、ベンゾイミダゾール-2-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、チエニル基(例えば、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基など)、フラン-2-イル基、フラン-3-イル基、ピロール-2-イル基、ピロール-3-イル基、ピラゾール-3-イル基、チアソリル基(例えば、チアゾール-4-イル基、チアゾール-5-イル基など)、ベンゾイミダゾール-2-イル基、ベンゾチオフェン-2-イル基、ベンゾフラン-2-イル基等であり、より好ましくはピリジル基、チエニル基又はチアソリル基であり、特に好ましくは、ピリジル基(ピリジン-4-イル

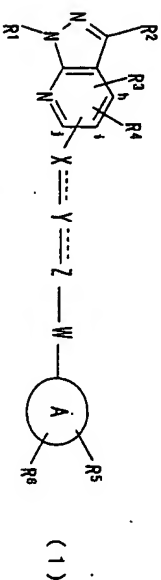
基)、チエニル基(チオフェン-2-イル基)、チアゾリル基(チアゾール-4-イル基)である。

- R<sup>6</sup>およびR<sup>9</sup>における「ヘテロ環残基」とは、ヘテロ環部が上記ヘテロ環残基と同様であり、かつ上記「置換されていてもよいアリール基」で述べた置換基で置換されていてもよく、置換基の数および位置は特に限定されない。「ヘテロ環残基」としては、好ましくはピリジル基(例えば、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基など)、チアゾリル基(例えば、チアゾール-4-イル基、チアゾール-5-イル基など)、チエニル基(チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基)等であり、特に好ましくは、ピリジル基(ピリジン-4-イル基)、チエニル基(チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基)であり、置換されたヘテロ環残基としては、例えば、クロロピリジル基、クロロニメキシピリジル基、ジクロロピリジル基等が挙げられる。

- 15 「ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、ヘテロアリール部が上記ヘテロ環残基を意味し、かつアルキル部が1乃至6個の直鎖または分枝してもよいアルキル基であるヘテロアリールアルキル基であって、例えば、ピリジルメチル基(例えば、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基等)、キノリニルメチル基(例えば、2-キノリニルメチル基等)、インドリルメチル基(例えば、2-インドリルメチル基、3-インドリルメチル基等)、チオフェン-2-イルメチル基、チオフェン-3-イルメチル基、2-フタニルメチル基、3-フタニルメチル基、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル基、ベンゾチアゾール-2-イルメチル基、2-(チオフェン-2-イル)エチル基、2-(フタニ-2-イル)エチル基等である。好ましくは、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、3-ピリジルエチル基、4-ピリジルエチル基等である。R<sup>14</sup>において好ましくは3-ピリジルエチル基(例えば、2-(ピリジン-3-イル)エチル基)である。

- 「製薬上許容される塩」とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は硝酸塩等の各種無機酸付加塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、シユウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ペンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トシル酸塩又はアスコルビン酸塩等の各種有機酸付加塩；アスパラギン酸塩、又はグルタミン酸塩等の各種アミノ酸との塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。また、場合によっては、含水物、水和物あるいは溶媒和物であってもよい。

# 一般式(1)



- 15 [式中、各記号は前記[1.]における定義と同じである]  
で表されるピラゾロピリジン誘導体およびそのプロドラッグ並びにそれらの製薬上許容される塩(以下、特に限定しない限り、式(1)で表されるピラゾロピリジン誘導体およびそのプロドラッグ並びにそれらの製薬上許容される塩を、ピラゾロピリジン誘導体(1)という)は、スラインゴシン-1-リン酸受容体(Edg-5)に特異的に拮抗するため、スラインゴシン-1-リン酸受容体であるEdg-5に関連する疾患(例えば、動脈硬化症；腎臓、肺、肝臓、心臓、皮膚組織線維症；冠動脈血管収縮；喘息；腎炎；神経障害；末梢神経障害；慢性関節リウマチ；全身性ループスエリテマトーデス(SLE)；癌等)の優れた治療薬として有用である。

- 25 スラインゴシン-1-リン酸受容体(Edg-5)拮抗剤は、通常医薬で行われている一般的な方法で、1剤又は複数の他の薬剤と併用することができる。スラインゴシン-1-リン酸受容体(Edg-5)拮抗

- 剤と併用可能な薬剤は種々あるが、例えば、肝疾患治療薬、降圧薬、強心薬などが挙げられ、これらの中でも、特に肝疾患治療薬、降圧薬又は強心薬と多剤併用することができる。それにより、更なる脳神経症治療薬（例えば、肝線維症、肺線維症、心臓線維症、皮膚線維症などの治療薬）としての相乗効果が期待できる。スライゴジン-1-リン酸受容体(Edg-5)拮抗剤としては、本発明者らが見出したピラソピリジン誘導体(1)が併用によって特に優れた薬効を示す。

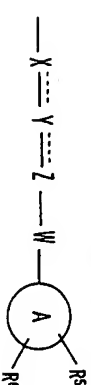
- 併用可能な肝疾患治療薬としては、例えば、免疫増強薬、肝底腫瘍、肝機能改善薬、肝不全治療薬などが挙げられ、具体的にはインターフェロン(例えば、インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\beta$ 、インターフェロン $\alpha$ -2a、インターフェロン $\alpha$ -2bなど)、グリチルリチン合剤、アミノエチルスルホン酸、グルクロン酸サトリウム、プロトホルフイリンニサトリウム、ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン、チオプロニン、グルタチオン、ピタミソ、ホリエンホスファチジルコリン、分岐アミノ酸製剤、ラクツロース、ラクチトール水和物などが挙げられ、中でもインターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\beta$ 、インターフェロン $\alpha$ -2a、インターフェロン $\alpha$ -2bなど)、グリチルリチン合剤が好ましい。但し、ピラソピリジン誘導体(1)と併用する「併用可能な肝疾患治療薬」が、ピラソピリジン誘導体(1)以外の上記薬剤であることは言うまでもない。

- 併用可能な降圧薬としては、例えば、ループ利尿薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、Ca拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬、 $\alpha$ 、 $\beta$ 遮断薬、 $\alpha$ 遮断薬等が挙げられ、具体的にはフロセミド徐放剤、カプトプリル、カプトプリル徐放剤、アムロジウム、エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、シラザプリル、リシナプリル、塩酸ベナセプリル、塩酸イミダプリル、塩酸モカプリル、塩酸キナプリル、トランドラプリル、ベリンドプリルエルズミン、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、塩酸ニカルジピン、塩酸ニカルジピン徐放剤、ニルバジピン、ニフェジピン、ニフェジピン徐放

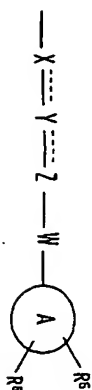
- 剤、塩酸ベニジピン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ジルチアゼム徐放剤、ニソルジピン、ニトレンジピン、塩酸マニジピン、塩酸バルニジピン、塩酸エホニジピン、ベシル酸アムロジピン、フェロジピン、シルニジピン、アラニジピン、塩酸フロアラノロール、塩酸フロアラノロール徐放剤、ベンドロール、ベンドロール徐放剤、塩酸インデノロール、塩酸カルチオロール、塩酸カルチオロール徐放剤、塩酸フニトロロール、塩酸フニトロロール徐放剤、アテノロール、塩酸アセフトロール、酒石酸メトプロロール、酒石酸メトプロロール徐放剤、ニフラジロール、硫酸ベンゾロール、ナフロール、塩酸チリソロール、カルベジロール、フマル酸ピソフロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸セリアフロロール、アロン酸ホピンドロール、塩酸ババントロール、塩酸ラベタロール、塩酸アロチノロール、塩酸アモスラロール、塩酸フラジジン、塩酸フラジジン、メシル酸ドキシソジン、塩酸フナソジン、塩酸フナソジン徐放剤、ウラビジル、メシル酸フエントラミン等が挙げられる。

- 併用可能な強心薬としては、例えば、ジギタリス製剤、キサンチン系製剤、カテコールアミン系、PDE III阻害薬等が挙げられ、具体的には、ジギトキシジン、ジゴキシジン、メチルジゴキシジン、デスラノシド、ラナトシドC、フロスシラリジン、アミノフイリン、コリンテオファイリン、ジフロファイリン、フロキシファイリン、塩酸ドパミン、塩酸ドパミン、ドカルバミン、アムリノン、塩酸オルグリノン、ミルリノン、デノバミン、クラテグスエキスなどが挙げられる。

当該ピラソピリジン誘導体(1)において、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>および式



- で表される置換基のピリジン環上の置換位置が、R<sup>3</sup>がh位、R<sup>4</sup>がi位、および式



で表される置換基が1位であるのが好ましい。

上記式(1)における各記号の好ましい態様は、以下の通りである。

5  $R^1$ において好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基であり、特に好ましくはメチル基である。

$R^2$ において好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基であり、特に好ましくはメチル基である。

10  $R^3$ において好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基、ハロアルキル基又は $C_{2-7}$ シクロアルキル基であり、より好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基であり、特に好ましくはメチル基、イソプロピル基である。

$R^4$ において好ましくは水素原子である。

15  $R^5$ において好ましくは、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ環残基又は $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基であり、より好ましくは置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ環残基又は $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基であり、更に好ましくは、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基、 $-COOR^{16}$ 基(ここで、 $R^{16}$ は、上記と同義である)、 $-NHCOOR^{16}$ 基(ここで、 $R^{16}$ は、上記と同義である)、 $-CONHR^{17}$ 基(ここで、 $R^{17}$ は、上記と同義である)、 $C$

20  $1-6$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、スルファミル基、 $-SO_2NHR^{18}$ 基(ここで、 $R^{18}$ は、上記と同義である)、 $-SO_2N(R^{19})_2$ 基(ここで、 $R^{19}$ は、上記と同義である)、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基および置換されていてもよいアルキルオキシ基からなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残基であるか、あるいは $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基であり、更に好ましくは、

25

ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基およびニトロ基からなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残基であるか、あるいは $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基である。

5  $R^9$ において好ましくは、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、アシル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ環残基、 $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基、アリールオキシ基又はアラールキルオキシ基であり、より好ましくは、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ環残基又は $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基であり、更に好ましくは、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基、 $-COOR^{16}$ 基(ここで、 $R^{16}$ は、上記と同義である)、 $-NHCOOR^{16}$ 基(ここで、 $R^{16}$ は、上記と同義である)、 $-CONHR^{17}$ 基(ここで、 $R^{17}$ は、上記と同義である)、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、スルファミル基、 $-SO_2NHR^{18}$ 基(ここで、 $R^{18}$ は、上記と同義である)、 $-SO_2N(R^{19})_2$ 基(ここで、 $R^{19}$ は、上記と同義である)、ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基および置換されていてもよいアルキルオキシ基からなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残基であるか、あるいは水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシアルキル基であり、更に好ましくは、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基およびニトロ基からなる群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残基であるか、あるいは水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子又は $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基である。

10

15

20

25

Xにおいて好ましくは-N(R<sup>9</sup>)-(ここで、R<sup>9</sup>の好ましい例としては、水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基であり、特に好ましくは水素原子である)、-O-又は-CH(R<sup>11</sup>)-(ここで、R<sup>11</sup>の好ましい例としては、水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基であり、特に好ましくは水素原子である)、より好ましくは-N(R<sup>9</sup>)-(ここで、R<sup>9</sup>の好ましい例としては、水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基であり、特に好ましくは水素原子である)である。

Yにおいて好ましくは-N(R<sup>12</sup>)-(ここで、R<sup>12</sup>の好ましい例としては、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、特に好ましくは水素原子である)である。

Zにおいて好ましくは-CO-、-CS-、-CH<sub>2</sub>-又は-O-であり、特に好ましくは、-CO-である。

Wにおいて好ましくは-N(R<sup>14</sup>)-(ここで、R<sup>14</sup>の好ましい例としては、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、特に好ましくは水素原子である)である。

環Aにおいて好ましくはアリール基又はヘテロ環残基であり、特に好ましくは、フェニル基、ピリジル基(ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基又はピリジン-4-イル基)、チアゾリル基(チアゾール-4-イル基、チアゾール-5-イル基)又はチエニル基(チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基)である。

以下に本発明の化合物として好ましいものを挙げるが、これらの化合物は単なる例示であり、これらに限定されない。

N-[ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、  
N-[ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[5-メチル-4-フェニルチオフェン-2-イル] 尿酸、  
N-[ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[5-メチル-4-イル] 尿酸、

ン-6-イル) アミノ ]-N'-[5-クロロ-4-フェニルチオフェン-2-イル] 尿酸、

N-[ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、

N-[ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[3-クロロ-5-(ピリジン-4-イル) フェニル] 尿酸、

N-[ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[2-(4-クロロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

N-[ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

N-[ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[5-メチル-4-フェニルチオフェン-2-イル] 尿酸、

N-[ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[2-(2-クロロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

N-[ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[2-(2-クロロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

N-[ (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[2-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

N-[ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[2-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-ヒドロキシフェニル)チアゾール-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-ヒドロキシフェニル)チアゾール-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[4-フェニルチオフェン-2-イル)尿素、
- 10 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[4-フェニルチオフェン-2-イル)尿素、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素、
- 15 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-クロロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素、
- 20 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-クロロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素、
- 25 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(2-クロロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(2-クロロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(2-クロロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素、

- ニル)ピリジン-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル] 尿素、
- 5 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-tert-ブチルフェニル)チアゾール-4-イル] 尿素、
- 10 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-tert-ブチルフェニル)チアゾール-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3, 5-ジクロロフェニル)チアゾール-4-イル] 尿素、
- 15 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3, 5-ジクロロフェニル)チアゾール-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3, 5-ジクロロフェニル)チアゾール-4-イル] 尿素、
- 20 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素、
- 25 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-クロロフェニル)-5-メチルチアゾール-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(2-クロロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素、



-b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-クロロフェ  
 ニル) -5-メチルチアゾール-4-イル] 原素、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-クロロフェニル) チアゾ  
 ル-4-イル] 原素、  
 5 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-クロロフェ  
 ニル) チアゾール-4-イル] 原素、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3, 4-ジクロロフェニル)  
 チアゾール-4-イル] 原素、  
 10 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3, 4-ジクロ  
 ロフェニル) チアゾール-4-イル] 原素、  
 15 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-メチルフェニル) チアゾ  
 ル-4-イル] 原素、  
 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-メチルフェ  
 ニル) チアゾール-4-イル] 原素、  
 20 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (ビリジン-4-イル) チアゾ  
 ル-4-イル] 原素、  
 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (ビリジン-4-  
 イル) チアゾール-4-イル] 原素、  
 25 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (2-クロロ-6-メトキシピ  
 リジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 原素、

- N-〔(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ〕-N'-[2-(2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 原薬、
- N-〔(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ〕-N'-[2-クロロ-6-(4-エトキシフェニル) ピリジン-4-イル] 原薬、
- N-〔(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ〕-N'-[2-クロロ-6-(4-エトキシフェニル) ピリジン-4-イル] 原薬、
- N-〔(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ〕-N'-[5-クロロ-4-(3-クロロフェニル) チオフェン-2-イル] 原薬、
- N-〔(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ〕-N'-[5-クロロ-4-(3-クロロフェニル) チオフェン-2-イル] 原薬、
- N-〔(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ〕-N'-[2-クロロ-6-(3, 5-ジクロロフェニル) ピリジン-4-イル] 原薬、
- N-〔(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ〕-N'-[2-クロロ-6-(3, 5-ジクロロフェニル) ピリジン-4-イル] 原薬、
- N-〔(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ〕-N'-[2-(4-ニトロフェニル) チアゾール-4-イル] 原薬、
- N-〔(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ〕-N'-[2-(3-ニトロフェニル) チアゾール-4-イル) アミノ〕-N'-[2-(3-ニトロフェニル) チアゾール-4-イル) アミノ]

- ール-4-イル] 尿禁、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ソ-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-メトキシエニル) チア  
 ソール-4-イル] 尿禁、  
 5 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジソ-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-メトキシフ  
 エニル) チアゾール-4-イル] 尿禁、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ソ-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-フルオロフエニル) チア  
 ソール-4-イル] 尿禁、  
 10 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジソ-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-フルオロフ  
 エニル) チアゾール-4-イル] 尿禁、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ソ-6-イル) アミノ] -N' - [2- (2-フルオロフエニル) チア  
 ソール-4-イル] 尿禁、  
 15 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ソ-6-イル) アミノ] -N' - [2- (2-フルオロフエニル) チア  
 ソール-4-イル] 尿禁、  
 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジソ-6-イル) アミノ] -N' - [2- (2-フルオロフ  
 エニル) チアゾール-4-イル] 尿禁、  
 20 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジソ-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (チ  
 オフエソ-2-イル) ピリジソ-4-イル] 尿禁、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ソ-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (チオフエソ-2  
 -イル) ピリジソ-4-イル] 尿禁、  
 25 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジソ-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-ニトロフエ  
 ニル) チアゾール-4-イル] 尿禁、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ

- ソ-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (4-クロロフエ  
 ニル) チオフエソ-2-イル] 尿禁、  
 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジソ-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (4  
 -クロロフエニル) チオフエソ-2-イル] 尿禁、  
 5 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ソ-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (2-クロロフエ  
 ニル) チオフエソ-2-イル] 尿禁、  
 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジソ-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (2  
 -クロロフエニル) チオフエソ-2-イル] 尿禁、  
 10 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ソ-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (3-クロロ-4  
 -メトキシフエニル) チオフエソ-2-イル] 尿禁、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ソ-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (3-クロロ-4  
 -メトキシフエニル) チオフエソ-2-イル] 尿禁、  
 15 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジソ-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (3  
 -クロロ-4-メトキシフエニル) チオフエソ-2-イル] 尿禁、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ソ-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (4-メチルフエ  
 ニル) チオフエソ-2-イル] 尿禁、  
 20 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジソ-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (4  
 -メチルフエニル) チオフエソ-2-イル] 尿禁、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ソ-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (4-フルオロフ  
 エニル) チオフエソ-2-イル] 尿禁、  
 25 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジソ-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (4  
 -フルオロフエニル) チオフエソ-2-イル] 尿禁、

- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル] 尿薬、
- 5 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3, 4-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル] 尿薬、
- 10 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)チアゾール-4-イル] 尿薬、
- 15 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2, 3, 5-トリフルオロ-4, 6-ジメトキシフェニル)チアゾール-4-イル] 尿薬、
- 20 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)チアゾール-4-イル] 尿薬、
- 25 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)チアゾール-4-イル] 尿薬、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-フロモフェニル)チアゾール-4-イル] 尿薬、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4

- b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-フロモフェニル)チアゾール-4-イル] 尿薬、
- 5 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)チアゾール-4-イル] 尿薬、
- 10 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル] 尿薬、
- 15 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(2-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル] 尿薬、
- 20 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル] 尿薬、
- 25 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル] 尿薬、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)チアゾール-4-イル] 尿薬、

- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (2, 6-ジフルオロフェニル)  
チアゾール-4-イル] 尿酸、
- 5 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-メチルフェニル) チアゾ  
ール-4-イル] 尿酸、
- N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-メチルフェ  
ニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、
- 10 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3, 4-ジメチルフェニル)  
チアゾール-4-イル] 尿酸、
- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-エチルフェニル) チアゾ  
ール-4-イル] 尿酸、
- 15 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-エチルフェ  
ニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、
- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (2-クロロピリジン-4-イ  
ル) チアゾール-4-イル] 尿酸、
- 20 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2, 6-ビス (3-クロ  
ロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、
- 25 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3,  
4-ジフルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、
- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3, 4-ジフル

- オロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、
- N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (チ  
オフェン-3-イル) ピリジン-4-イル] 尿酸、
- 5 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (チオフェン-3  
-イル) ピリジン-4-イル] 尿酸、
- N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3, 4-ジメチ  
ルフェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、
- 10 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (3, 4-ジフル  
オロフェニル) チオフェン-2-イル] 尿酸、
- N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (3,  
4-ジフルオロフェニル) チオフェン-2-イル] 尿酸、
- 15 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3,  
5-ジフルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、
- 20 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3, 5-ジフル  
オロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、
- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3-フルオロフ  
エニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、
- 25 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3  
-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、
- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ

- ン-6-イル) アミノ] -N' - [3-クロロ-5- (ピリジン-4-イル) フェニル] 尿素、
- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [3- (tert-ブチルキメチル) -5-メチルフェニル] 尿素、
- N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [3- (tert-ブチルキメチル) -5-メチルフェニル] 尿素、
- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-プロモ-4- (メトキシメチル) チオフェン-2-イル] 尿素、
- N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-プロモ-4- (メトキシメチル) チオフェン-2-イル] 尿素、
- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロモ-4- (メトキシメチル) チオフェン-2-イル] 尿素、
- N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロモ-4- (メトキシメチル) チオフェン-2-イル] 尿素、
- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (メトキシメチル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (メトキシメチル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-メチルチオフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、

- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2-クロロ-6-フェニルピリジン-4-イル) 尿素及び、
- N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素。
- さらに、以下の化合物およびその塩が挙げられる。
- N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4- (ジメチルアミノ) フェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4- (ジメチルアミノ) フェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- 1H-6- [(2-クロロ-6- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル) アミノカルボニル] プロ-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、
- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-メチルチオフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-メチルチオフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-メチルチオフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-メチルチオフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、

- ン-6-4ル) アミノ] -N' - [6- (4- (ベンゾイルアミノ) フ  
 エニル) -2-クロロピリジン-4-4ル] 原薬、  
 N- [(1H-4-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-4ル) アミノ] -N' - [6- (4- (ベンゾイ  
 ルアミノ) フエニル) -2-クロロピリジン-4-4ル] 原薬、  
 5 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-4ル) アミノ] -N' - [6- (4- (アセチルアミノ) フエ  
 ニル) -2-クロロピリジン-4-4ル] 原薬、  
 N- [(1H-4-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-4ル) アミノ] -N' - [6- (4- (アセチル  
 アミノ) フエニル) -2-クロロピリジン-4-4ル] 原薬、  
 10 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-4ル) アミノ] -N' - [2- (2, 6-ジクロロピリジン-  
 4-4ル) チアゾール-4-4ル] 原薬、  
 15 N- [(1H-4-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-4ル) アミノ] -N' - [2- (2, 6-ジクロ  
 ロピリジン-4-4ル) チアゾール-4-4ル] 原薬、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-4ル) アミノ] -N' - [4- (3-アセチルアミノ-5-ク  
 ロロフエニル) -5-クロロチオフェン-2-4ル] 原薬、  
 20 N- [(1H-4-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-4ル) アミノ] -N' - [4- (3-アセチルア  
 ミノ-5-クロロフエニル) -5-クロロチオフェン-2-4ル] 原薬、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-4ル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (3-メトキシカ  
 ルボニル) フエニル) チオフェン-2-4ル] 原薬、  
 25 N- [(1H-4-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-4ル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (3  
 -メトキシカルボニル) フエニル) チオフェン-2-4ル] 原薬、

- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-4ル) アミノ] -N' - [2- (3- (アセチルアミノ) フエ  
 ニル) チアゾール-4-4ル] 原薬、  
 N- [(1H-4-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-4ル) アミノ] -N' - [2- (3- (アセチル  
 アミノ) フエニル) チアゾール-4-4ル] 原薬、  
 5 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-4ル) アミノ] -N' - [2- (3- (ベンゾイルアミノ) フ  
 エニル) チアゾール-4-4ル] 原薬、  
 10 N- [(1H-4-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-4ル) アミノ] -N' - [2- (3- (ベンゾイ  
 ルアミノ) フエニル) チアゾール-4-4ル] 原薬、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-4ル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-メチルスル  
 ホニル) フエニル) ピリジン-4-4ル] 原薬、  
 15 N- [(1H-4-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-4ル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4  
 -メチルスルホニル) フエニル) ピリジン-4-4ル] 原薬、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-4ル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-メチルスル  
 ホニル) フエニル) ピリジン-4-4ル] 原薬、  
 20 N- [(1H-4-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-4ル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4  
 -メチルスルホニル) フエニル) ピリジン-4-4ル] 原薬、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-4ル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-メチルスル  
 ホニル) フエニル) ピリジン-4-4ル] 原薬、  
 25 N- [(1H-3, 4-ジメチル-1-フエニルピラゾロ [3, 4-b]  
 ピリジン-6-4ル) アミノ] -N' - (2, 6-ジクロロピリジン-  
 4-4ル) 原薬、  
 N- [(1H-3, 4-ジメチル-1- (4-メチル) フエニル) ピラゾ  
 ロ [3, 4-b] ピリジン-6-4ル) アミノ] -N' - (2, 6-ジ

クロロペリジン-4-イル) 尿薬、

N-[(1H-1-エチル-4-メチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2,6-ジクロロペリジン-4-イル) 尿薬、

5 N-[(1H-1-ベンジル-3,4-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2,6-ジクロロペリジン-4-イル) 尿薬、

10 N-[(1H-3,4-ジメチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2,6-ジクロロペリジン-4-イル) 尿薬、及び、

N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2-クロロ-6-フェニルペリジン-4-イル) 尿薬。

さらに、以下の化合物およびその塩が挙げられる。

15 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2-クロロ-6-プロピルペリジン-4-イル) 尿薬、

20 N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシピリジン-4-イル) 尿薬、

N-[(1H-1-ベンジル-4-イソプロピル-3-メチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル) 尿薬

25 N-[(1H-1-ベンジル-4-イソプロピル-3-メチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル) 尿薬、  
N-[(1H-4-イソプロピル-3-メチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2-(3-クロロ-4-フル

オロフェニル)ピリジン-4-イル) 尿薬、

N-[(1H-1-ベンジル-4-イソプロピル-3-メチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル) 尿薬、

5 N-[(1H-4-(1-ベンジルオキシプロパン-2-イル)-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル) 尿薬、

10 N-[(1H-3,4-ジメチル-1-フェニルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル) 尿薬、

N-[(1H-3,4-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル) 尿薬、

15 薬、  
N-[(1H-1-エチル-4-メチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル) 尿薬、

20 N-[(1H-3,4-ジメチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル) 尿薬、

N-[(1H-1,3-ジメチル-4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン

25 -4-イル) 尿薬、  
N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-(2-クロロ-6-ジクロロピリジン-4-イル) 尿薬、

- N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2-クロロ-6-シクロプロピルピリジン-4-イル) 尿酸、
- 5 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2-クロロ-6-シクロペンチルピリジン-4-イル) 尿酸、
- 10 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2-クロロ-6-シクロヘキシルピリジン-4-イル) 尿酸、
- 15 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2-クロロ-6-シクロヘキシルピリジン-4-イル) 尿酸、
- 20 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2-クロロ-6-シクロヘキシルピリジン-4-イル) 尿酸、
- 25 N- [(1H-3-ペンシルオキシメチル-4-イソプロピル-1-メチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、
- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (4- (エチルアミノカルボニル) フェニル) チオフェン-2-イル] 尿酸、
- N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-

- b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (4- (エチルアミノカルボニル) フェニル) チオフェン-2-イル] 尿酸
- 5 N- [(1H-3, 4-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、
- 10 N- [(1H-1-エチル-3, 4-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、
- 15 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) メチル] -N' - [2-クロロ-6- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、および
- N- [(1H-1, 3, 4, 5-テトラメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸。
- ここでピラゾロピリジン誘導体 (1) としては、場合によっては水和物又は溶媒和物であってもよく、またそのプロラック及び代謝物についても含まれるものである。
- 「プロラック」とは、薬物分子を化学的に修飾した誘導体でそれ自体は生理活性を示さず、投与後体内で、もとの薬物分子に復元変換を示すものをいう。本発明における「プロラック」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、加水分解や加溶媒分解によって、又は生理的条件下での分解によって、医薬的に活性を示すピラゾロピリジン誘導体 (1) の誘導体である。例えば、化合物の水酸基に対して、-CO-アルキル、-CO<sub>2</sub>-アルキル、-CONH-アルキル、-CO-アルケニル、-CO<sub>2</sub>-アルケニル、-CONH-アルケニル、-CO-アリール、-CO<sub>2</sub>-アリール、-CONH-アリール、-CO-複素環、-CO<sub>2</sub>-複素環、-CONH-複素環 (該アルキル、アルケニル、アリール、複素環はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキ



- シ基、アミノ基、アミノ酸残基、 $-PO_3H_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OP(O_3H)_2$ 、 $-OSO_3H$ 等で置換されてもよい。)や $-CO-$ ポリエチレングリコール残基、 $-CO_2-$ ポリエチレングリコール残基、 $-CO-$ ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル残基、 $-CO_2-$ ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル残基、 $-PO_3H_2$ 、糖類(例えばグルコース)、又はその他のプロドラッグ用として知られた高分子等が置換したものや、化合物のアミノ基に対して、 $-CO-$ アルキル、 $-CO_2-$ アルキル、 $-CO-$ アルケニル、 $-CO_2-$ アルケニル、 $-CO_2-$ アリール、 $-CO-$ アリール、 $-CO-$ 複素環、 $-CO_2-$ 複素環(該アルキル、アルケニル、アリール、複素環は、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アミノ酸残基、 $-PO_3H_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OP(O_3H)_2$ 、 $-OSO_3H$ 等で置換されてもよい。)や $-CO-$ ポリエチレングリコール残基、 $-CO_2-$ ポリエチレングリコール残基、 $-CO-$ ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル残基、 $-CO_2-$ ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル残基、 $-PO_3H_2$ 、糖類(例えばグルコース)、又はその他のプロドラッグ用として知られた高分子等が置換したもの、あるいは

- 化合物のカルボキシ基に対して、アルコキシ基、アリールオキシ基(該アルコキシ基、アリールオキシ基はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アミノ酸残基、 $-PO_3H_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OP(O_3H)_2$ 、 $-OSO_3H$ 等で置換されてもよい。)やポリエチレングリコール残基、ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル残基、糖類(例えばグルコース)、又はその他のプロドラッグ用として知られた高分子等が置換したものが挙げられる。

- 25 これらのプロドラッグは当該分野で用いられている自体公知の手段、例えばエステル化、アシル化、アルコキシカルボニル化等により製造することができる。

本発明を肝臓症等の治療薬として用いる場合、全身的或いは局所的に、経口若しくは非経口で投与される。投与量は年齢、体重、症状、治

療効果等により異なるが、通常成人一人当たり、1回に10mg乃至1gの範囲で、1日1回乃至数回が投与される。

- 5 ヒラソロピリジン誘導体(1)は、経口投与のための固体組成物及び液体組成物、又は非経口投与のための注射剤等の製剤とするために適当な希釈剤、分散剤、吸収剤、溶媒剤等を混合することができる。

- また、ヒラソロピリジン誘導体(1)はヒトはもちろんのこと、ヒト以外の動物、特に哺乳動物(例えば、例、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等)の線維症(例えば、腎臓線維症、肺臓線維症、肝臓線維症、心臓線維症、皮膚線維症等)、動脈硬化症、冠動脈血管狭窄、喘息、腎炎、神経障害、末梢神経障害、慢性関節リウマチ、全身性ループスエリテマトーデス(SLE)、癌等の治療及び予防にも用いることができる。

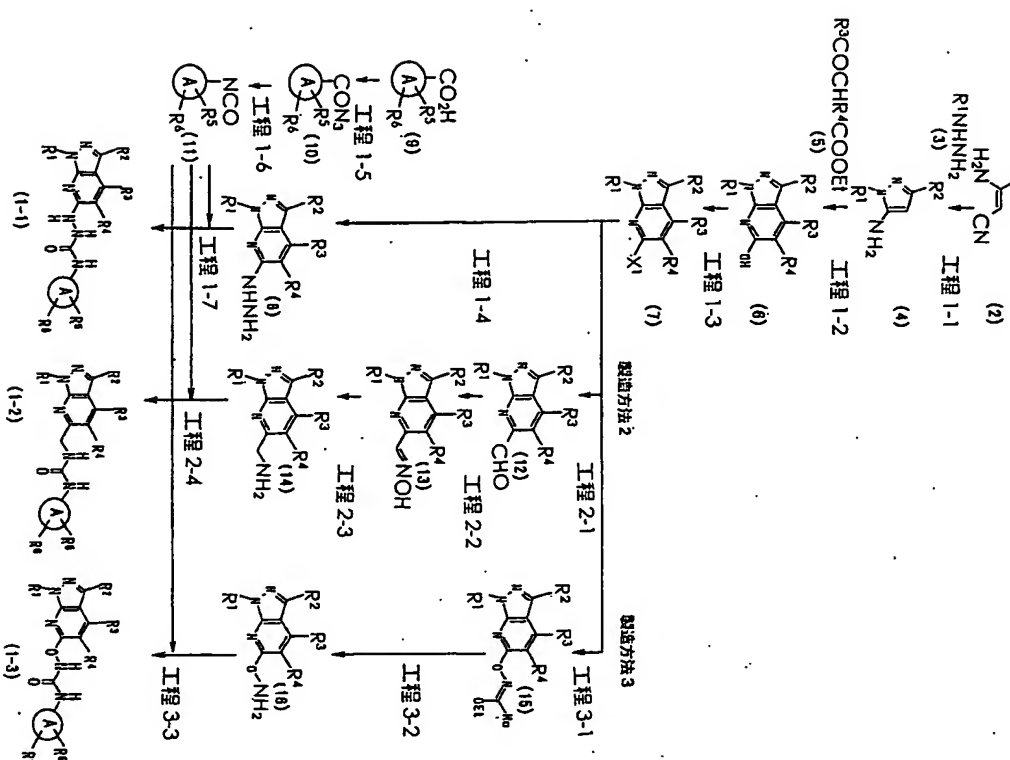
- 次に、ヒラソロピリジン誘導体(1)の一般製造方法を説明するが、ヒラソロピリジン誘導体(1)の製造方法はこれに限定されるものではない。

また、後述の反応を行う際に、当該部位以外の官能基については必要に応じてあらかじめ保護しておき、適当な段階においてこれを脱保護してもよい。

- 20 更に、各工程において、反応は通常行われる方法で行えばよく、単離精製は結晶化、再結晶化、カラムクロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、または組み合わせて行えばよい。

### 製造方法 1 乃至 3

### 製造方法 1



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び環Aは前記〔1〕における定義と同一であり、 $X^1$ はハロゲン原子である)

製造方法 1 : 一般式 (1) の (X、Y、Z、W) が、 $(-\text{NH}-, -\text{N}-, -\text{CO}-, -\text{NH}-), (-\text{O}-, -\text{CH}_2-, -\text{CO}-, -\text{N}-, -\text{H}-), (-\text{NH}-, -\text{NH}-, -\text{CO}-, \text{単結合}), (-\text{NH}-, -\text{NH}-, \text{単結合}, -\text{CO}-), (-\text{NH}-, -\text{NH}-, -\text{CO}-, -\text{CO}-), (-\text{NH}-, -\text{NH}-, -\text{CO}-, -\text{CH}_2-), (-\text{NH}-, -\text{NH}-, \text{単結合}, \text{単結合}), (-\text{NH}-, -\text{NH}-, \text{単結合}, -\text{NH}-), (-\text{NH}-, -\text{NH}-, -\text{CO}-, -\text{NH}-), (-\text{NH}-, -\text{NH}-, -\text{CO}-, -\text{O}-), (-\text{CH}=\text{CH}-, -\text{CO}-, -\text{NH}-) 及び  $(-\text{CH}_2-, -\text{CH}_2-, -\text{CO}-, -\text{NH}-)$  である化合物の製造方法$

## 工程 1-1

文献 (J. Heterocycl. Chem. 11, 423(1974)) と同様の方法で、一般式 (2) で表される化合物と一般式 (3) で表される化合物を、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等) 中で加熱還流することによって、一般式 (4) で表される化合物を得ることができる。

また、一般式 (4) で表される化合物は、Helv. Chim. Acta 16, 306 (1958)、Angew. Chem. 86, 237 (1974) 又は特開平 5-140113 号公报に開示された方法によっても同様に得ることができる。

なお、得られた化合物は単離することなく、次工程に用いることができる。

工程 1-2

25 酸性触媒（例えば、硫酸、塩酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トシル酸又はメタンスルホン酸等）の存在下、一般式（4）で表される化合物と一般式（5）で表される化合物を加熱還流下で反応させることによって、一般式（6）で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式（5）で表される化合物と酸性触媒との混合物に、一般

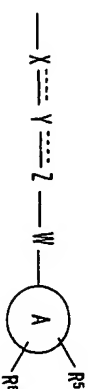
式(4)で表される化合物を添加し、加熱撹拌する。

- ここで、本発明の化合物が、 $X = -O-$ 、 $Y = -CH_2-$ 、 $Z = -CO-$ 、 $W = -NH-$ である場合、工程1-2の終了後に、一般式(6)で表される化合物を一般式： $X^1CH_2COOMe$ で表されるハロゲン酸誘導体と反応させ、メトキシ基を脱保護し、一般式(18)

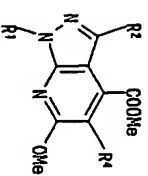


で表される化合物と反応させることにより、目的の化合物( $X = -O-$ 、 $Y = -CH_2-$ 、 $Z = -CO-$ 、 $W = -NH-$ である)を得ることができる。

- 10 下式

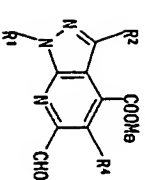


で表される置換基がピリジン環のh位に置換している化合物の場合、一般式(4)で表される化合物に、一般式(5)で表される化合物(但し、 $R^3$ がアルコキシカルボニル基の場合)を反応させ、一般式



- 15

で表される化合物とし、更にこの化合物を酸化することにより、一般式



で表される化合物を得、この化合物を後述の製造方法2-2乃至2-4と同様な反応に付すことにより、目的化合物を得ることができる。

#### 工程1-3

- 5 非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサチルホルムアミド等)中、ラジカルスカベンジャー(例えば、ベンゼン、トルエン、アニソール等)の存在下又は非存在下、一般式(6)で表される化合物を、オキシハロゲン化リン(例えば、三塩化リン、五臭化リン等)又はハロゲン化リン(例えば、三塩化リン、五臭化リン等)と反応させることによって、一般式(7)で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、オキシハロゲン化リン又はハロゲン化リンの反応溶媒の溶液に、一般式(6)で表される化合物を添加し、加熱撹拌する。

- 10 工程1-3の終了後、得られた一般式(7)で表される化合物を後述の製造方法4-1と同様の反応(但し、ジアミン化合物の代わりにアクリル酸誘導体を反応させる)に付した後、脱保護反応を行い、更に後記一般式(18)で表される化合物と反応させることにより、 $-X=Y-$ が $-CH=CH-$ である化合物を得ることができる。また、得られた化合物を還元することにより、 $-X-Y-$ が $-CH_2-CH_2-$ の化合物を得ることができる。

- 20

#### 工程1-4

- 極性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジメチルスルホキシド等)中、一般式(7)で表される化合物をヒドラジン化合物(例えば、ヒドラジン等)と加熱還流下に反応させることにより、一般式(8)で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、ヒドラジン化合物の反応溶媒の溶液に、一般式(7)で表される化合物を添加し、加熱撹拌する。

- 25

#### 工程1-5

非プロトン系溶媒(例えば、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメ

タン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等)中、塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン等)の存在下、一般式(9)で表される化合物をアジド化剤(例えば、ジフェニルホスヒルアジド(DPPA)、水素化ナトリウム等)と反応させることにより、一般式(10)で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式(9)で表される化合物と塩基との反応溶媒の溶液に、アジド化剤を添加し、攪拌する。

また、一般式(10)で表される化合物は、一般式(9)で表される化合物を酸無水物または酸ハライドに導いた後、これにアジド化剤を用いさせることによって得ることができる。更に、一般式(9)で表される化合物をヒドラジドに導いた後、ジアゾ化することによって得ることができる。

一般式(9)で表される化合物は、市販品を用いるか、或いは、例えば、下記A.乃至O.の方法で合成したものをを用いることができる。

15 A.一般式(9)で表される化合物(カルボン酸誘導体)は、そのエステル誘導体を酸性またはアルカリ性加水分解することにより得ることができる。

B. アルコキシアルキル安息香酸(安息香酸のフェニル基に任意の置換基を有していてもよい)が所望の場合には、たとえば、文献 *Helv. Chim. Acta*, 79(1996)1967記載の方法に準じて、アルキル安息香酸エステル(安息香酸のフェニル基に任意の置換基を有していてもよい)をN-ハロゲンスクシンイミドと、辛酸メチル、辛酸エチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒;または四塩化炭素等の溶媒下、光または2,2'-アゾビスイソブチロニトリル触媒存在下、加熱下反応させる。

25 得られたハロゲンアルキル安息香酸エステルを、メタノール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒;テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒;またはN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒下で金属アルコキシド等の求核剤と室温または加熱下反応させる。得られたアルコキシアルキル安息香酸エステルをA.

の方法に付すことにより、所望のアルコキシアルキル安息香酸を得ることができる。

C. 2-ハロゲン-6-アルコキシピリジン-4-カルボン酸が所望の場合には、2, 6-ジハロゲンピリジン-4-カルボン酸を、メタノール等のアルコール系溶媒;テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒;またはN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等の溶媒下で、金属アルコキシド等の求核剤と室温または加熱下反応させることにより、所望の2-ハロゲン-6-アルコキシピリジン-4-カルボン酸を得ることができる。

10 D. 2-ハロゲン-6-アリアルピリジン-4-カルボン酸が所望の場合には、対応するアリアル基(アリアル基に任意の置換基を有していてもよい)を持つメチルケトン、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒;テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒;アセトン等のケトン系溶媒;またはN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等の溶媒下、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム等の強塩基存在下でジエチルシュウ酸等のジウ酸エステルと反応させ、 $\alpha$ ,  $\gamma$ -ジケトカルボン酸エステルを得る。この $\alpha$ ,  $\gamma$ -ジケトカルボン酸エステルをメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒;テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒;アセトン等のケトン系溶媒;またはN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等の溶媒下、トリエチルアミン、ピペリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基存在下で、シアノアセトアミドと加熱下反応させる。得られた2-ヒドロキシ-3-シアノ-6-アリアルピリジン-4-カルボン酸エステルを、濃塩酸、硫酸等の強酸で加熱下、脱シアノ化およびエステルの加水分解を行うことにより、2-ヒドロキシ-6-アリアルピリジン-4-カルボン酸が得られる。2-ヒドロキシ-6-アリアルピリジン-4-カルボン酸を、トリエチルアミン、ジメチルアミン、テトラアルキルアンモニウムハライド、N, N-ジメチルホルムアミド等の触媒存在下、オキ

ジ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、オキシ臭化リン、三臭化リン、五臭化リン、チオニルクロリド等のハロゲン化剤と加熱下反応させることにより、所望の２-ハロゲン-６-アリアルヒリジン-４-カルボン酸を得ることができる。

- 5 E. ２-アリアルまたはアリアルチアゾール-４-カルボン酸が所望の場合には、対応するアリアルまたはアリアル基（任意の置換基で置換されていてもよい）を持つチオアミドを、 $\alpha$ -ケト- $\beta$ -ハロゲンカルボン酸エステルとメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；トリヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；またはN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等の溶媒下で加熱することにより、２-アリアルまたはアリアルチアゾール-４-カルボン酸エステルを得る。得られた２-アリアルまたはアリアルチアゾール-４-カルボン酸エステルをA.の方法に付すことにより、所望の２-アリアルまたはアリアルチアゾール-４-カルボン酸を得ることができる。

- 15 F. チオアゾン-２-カルボン酸誘導体が所望の場合には、対応する２-ヒドロチオアゾンを、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；トリヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；またはジメチルスルホキシド等の溶媒下、ブチルリチウム、金属ナトリウム等の強塩基で、冷却下、２-メチルチオアゾンを生成させる。これに二酸化炭素を加えることにより、所望のチオアゾン-２-カルボン酸誘導体を得ることができる。
- 20 また、２-ホルミルチオアゾン誘導体が入手可能な場合には、アルカリ性水溶液下、硝酸銀または弱塩基性水溶液下、２-ホルミルチオアゾン誘導体に亜塩酸ナトリウムを作用させることによって得ることができる。

- 25 G. チオアゾン-３-カルボン酸誘導体が所望の場合には、対応する３-ホルミルチオアゾン誘導体に、アルカリ性水溶液下、硝酸銀または弱塩基性水溶液下、亜塩酸ナトリウムを作用させることによって得ることができる。

H. ２-ハロゲンチオアゾン-４-カルボン酸誘導体が所望の場合に

- は、対応する２-ヒドロチオアゾン-４-カルボン酸またはそのエステルに、スルフリルクロリド、過臭化水素トリジニウム等のハロゲン化剤を作用させることにより、２-ハロゲンチオアゾン-４-カルボン酸またはそのエステルを得る。エステルを用いた場合には、A.の方法に付すことにより、所望の２-ハロゲンチオアゾン-４-カルボン酸誘導体を得ることができる。

- 5 I. ２-ホルミルチオアゾン-４-カルボン酸が所望の場合には、H.の方法で得られた２-ハロゲンチオアゾン-４-カルボン酸誘導体にF.の反応条件を用い、二酸化炭素の代わりにN, N-ジメチルホルムアミドを使用すれば得ることができる。

- 10 J. ２-（ジフルオロメチル）チオアゾン-４または５-カルボン酸が所望の場合には、対応する２-ホルミルチオアゾン-４または５-カルボン酸エステル誘導体に、ジエチルアミノ硫酸トリフルオリドを作用させて、得られた２-（ジフルオロメチル）チオアゾン-４または５-カルボン酸エステル誘導体をA.の方法に付すことにより得ることができる。

- 15 K. 2, 5-ジ置換チオアゾン-３-カルボン酸が所望の場合には、対応する2, 5-ジ置換チオアゾンに、オキシ塩化リン等のハロゲン化剤の存在下、加熱下、N, N-ジメチルホルムアミドを作用させ、2, 5-ジ置換-３-ホルミルチオアゾンを得る。得られた2, 5-ジ置換-３-ホルミルチオアゾンをG.の方法に付すことにより、所望の2, 5-ジ置換チオアゾン-３-カルボン酸を得ることができる。

- 20 L. 5-メチル-４-フエニルチオアゾン-２-カルボン酸が所望の場合には、対応の5-メチルチオアゾン-２-カルボン酸のカルボキシル基をエステル化してメチル基などのアルキル基で保護し（例えば、炭酸カリウム等の塩基の存在下でヨウ化メチルと反応させる方法などを用いる）、次いで、4位をBr等のハロゲン原子でハロゲン化し（例えば、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、塩素ガス又は過臭化水素トリジニウム等を作用させる方法などを用いる）、４-ハロ

- ー5-メチルチオフエン-2-カルボン酸アルキルを得る。続いて、ジメトキシエタン (DME)、トルエン、メタノール、エタノール、N、N-ジメチルホルムアミドなどおよびそれらの混合溶媒中、テトラキストリフエニルホスフィンパラジウム (Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) などのパラジウム触媒を用いて、フッ化セシウム、K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>又は炭酸ナトリウムの存在下、得られた4-ハロ-5-メチルチオフエン-2-カルボン酸アルキルをフエニルホウ酸 (このフエニル基は任意の置換基で置換されていてもよい) と反応させて、5-メチル-4-フエニルチオフエン-2-カルボン酸アルキルを得る。得られた5-メチル-4-フエニルチオフエン-2-カルボン酸アルキルをA.の方法に付すことにより、所望の5-メチル-4-フエニルチオフエン-2-カルボン酸を得ることができる。

- M. 5-クロロ-4-フエニルチオフエン-2-カルボン酸が所望の場合には、DME、トルエン、メタノール、エタノール、N、N-ジメチルホルムアミドなどおよびそれらの混合溶媒中、テトラキストリフエニルホスフィンパラジウム、炭酸ナトリウムの存在下、4-プロモチオフエン-2-アルデヒドをフエニルホウ酸 (このフエニル基は任意の置換基で置換されていてもよい) と反応させて、4-フエニルチオフエン-2-アルデヒドを得る。得られた4-フエニルチオフエン-2-アルデヒドを酸化して (例えば、アセトニトリル-水又はジオキサン-水溶媒中、リン酸二水素ナトリウムの存在下で過酸化水素水又は硫酸アミドを添加し、亜塩酸酸ナトリウムを添加する方法などの酸化反応を用いる)、4-フエニルチオフエン-2-カルボン酸を得る。L.に記載の方法と同様に、カルボキシル基をアルキル基で保護する。得られた4-フエニルチオフエン-2-カルボン酸アルキルの5位に塩基を導入 (例えば、アセトニトリル、四塩化炭素又はベンゼン中、氷冷下で塩化スルフリル、N-クロロスルホンイミド、チオニルクロリド又は塩素ガス等を添加) して、5-クロロ-4-フエニルチオフエン-2-カルボン酸アルキルを得る。例えば、上記L.に記載のように加水分解して、目的の5-ク

ロロ-4-フエニルチオフエン-2-カルボン酸を得ることができる。また、L.およびM.に記載の方法と同様にして、4-アリールチオフエン-2-カルボン酸を得ることができる (チオフエン4位のアリール基は、任意の置換基で置換されていてもよい)。

- 5 N. 3-クロロ-5-(ピリジン-4-イル)安息香酸が所望の場合には、例えば、3, 5-ジクロロ安息香酸をナトリウムメトキシドで処理して3-クロロ-5-メトキシ安息香酸とし、次いで、カルボキシル基にアルキル基等の保護基を導入する。三臭化ホウ素を用いて5位のアルキル保護基のみを脱保護し、その後、ピリジン等の塩基の存在下に無水トリフルオロメタンスルホン酸を添加することで5位の水酸基をトリフラート化する。トリフラート化物を例えば、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド又はトルエンなどの溶媒中、リン酸三カリウム又はフッ化セシウム等の存在下、塩化パラジウムビスジフエニルホスフィンフエロセン塩化メチレン錯体等のパラジウム触媒を用いて、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンと反応させることで3-クロロ-5-(ピリジン-4-イル)安息香酸アルキルを得る。3-クロロ-5-(ピリジン-4-イル)安息香酸アルキルをA.の方法に付すことにより3-クロロ-5-(ピリジン-4-イル)安息香酸を得ることができる。

- 20 O. 1または2-アルキルピラゾール-3-カルボン酸が所望の場合には、対応するピラゾール-3-カルボン酸エステルを、メタノール等のアルコール系溶媒; テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒; アセトン等のケトン系溶媒; またはN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒下、トリエチルアミン、ピペリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基存在下で、ヨウ化メチル等のハロゲン化アルキルと室温または加熱下反応させることにより、1-アルキルピラゾール-3-カルボン酸エステルと2-アルキルピラゾール-3-カルボン酸エステルとの混合物で得られる。得られた混合物を分離精製した後、それぞれA.の方法に付すことにより、所望の1または2-

アルキルピラゾール-3-カルボン酸を得ることができる。

- A. 及至 O. に配載の方法は、一般式 (9) で表される化合物を調製するための単なる例示であり、これらに限定されない。従って、当業者ならば、A. 及至 O. に配載の方法を参照または改変し、また、当該分野で周知の技術と組み合わせることによって、一般式 (9) で表される様々な化合物を調製することができることを理解する。

#### 工程 1-6

- 非プロトン性溶媒 (例えば、酢酸エチル、クロロホルム、ベンゼン、トルエン等) 中、一般式 (10) で表される化合物を加熱撹拌することにより、クルチウス転位が生じ、一般式 (11) で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式 (10) で表される化合物の反応溶媒の溶液を加熱撹拌する。

- また、一般式 (11) で表される化合物は、後述の一般式 (18) で表される化合物に、ホスゲン誘導体 (例えば、ホスゲン、ジホスゲン等) を作用させることによっても得ることができる。

- なお、一般式 (11) で表される化合物は単離することなく、次工程に用いることができる。

#### 工程 1-7

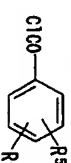
- 非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等) 中、一般式 (8) で表される化合物を一般式 (11) で表される化合物と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式 (1-1) で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式 (11) で表される化合物の反応溶媒の溶液に一般式 (8) で表される化合物の反応溶媒の溶液を添加して、撹拌する。

- また、一般式 (1-1) で表される化合物と W が異なる化合物は、以下のような製造方法で製造することができる。

W が単結合であり、かつ環 A がピリジル基である一般式 (1) の化合物は、非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオ

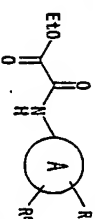
- キサン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等) 中、一般式 (8) で表される化合物を一般式 (10) で表される化合物 (但し、環 A はピリジル基である) と反応させることにより得ることができる。

- 5 W が単結合であり、かつ環 A がフェニル基である一般式 (1) の化合物は、非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ベンゼン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド等) 中、塩基 (例えば、ピリジン、トリエチルアミン等) の存在下、一般式 (8) で表される化合物を一般式



- 10 で表される化合物と反応させることにより得ることができる。

- W が CONH- である一般式 (1) の化合物は、反応溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、メタノール等) 中、塩基 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、ナトリウムメチレート等) の存在下、一般式 (8) で表される化合物を、一般式



で表される化合物と反応させることにより得ることができる。

W が -CH<sub>2</sub>- である一般式 (1) の化合物は、一般式



- 20 を、W が -O- である一般式 (1) の化合物は、一般式



を、一般式 (8) で表される化合物とそれと反応させることにより得ることができる。

- また、 $-X-Y$  が  $-NH-NH-$  であり、かつ Z 及び W が単結合である一般式 (1) の化合物は、一般式 (8) で表される化合物を反応性の高いヘテロアリールハライド (例えば、2-ハロゲンベンズイミダゾール等) と反応させることにより得ることができる。

- その他に、 $-X-Y$  が  $-N=N-$  であり、かつ  $-Z-W$  が  $-CO-NH-$  である一般式 (1) の化合物は、非水溶媒又は含水溶媒中、塩基 (例えば、ピリジン、水酸化ナトリウム等) の存在下、一般式 (1-1) で表される化合物に酸化剤 (例えば、N-ブロモスクシンイミド、臭素等) を作用させることにより得ることができる。

- また、一般式 (11) で表される化合物の代わりに、一般式 (19) で表される化合物およびその等価体を用いても、工程 1-7 を行うことができる。例えば、アミノジクロロピリミジンに、ブチルリチウム、水酸化ナトリウム等の強塩基を作用させた後、トリホスゲンでクロロホルミル化を行うことにより、一般式 (19) で表される化合物の等価体を得られる。一般式 (19) で表される化合物またはその等価体を、化合物 (8) と反応させることにより、化合物 (1-1) を得ることができる。

製造方法 2: 一般式 (1) の (X、Y、Z、W) が、 $(-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CO-$ 、 $-NH-)$ 、 $(-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-NH-)$  及び  $(-CH=$ 、 $=N-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-X$ 又は $-CONH-$ ) である化合物の製造方法

## 工程 2-1

非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ヘキサン等) 中、強塩基 (例えば、n-ブチル

- リチウム、tert-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム等) 又はアルカリ金属 (例えば、金属リチウム等) の存在下、ホルミル化剤 (例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ホルミルピペリジン、ヘキサメチレンテトラミン等) により一般式 (7) で表される化合物をホルミル化することにより、一般式 (12) で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式 (7) で表される化合物の反応溶媒の溶液に、強塩基又はアルカリ金属を添加した後、ホルミル化剤を添加し、加熱撹拌する。

- 工程 2-1 の終了後、得られた一般式 (12) で表される化合物を還元剤 (例えば、水酸化ホウ素ナトリウム等) で還元後、これを一般式 (11) で表される化合物と反応させることにより、X が  $-CH_2-$ 、Y が  $-O-$ 、Z が  $-CO-$ 、W が  $-NH-$  である一般式 (1) の化合物を得ることができる。

## 工程 2-2

- 極性溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等) 又はその水との混合溶媒中、塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ピリジン等) の存在下、一般式 (12) で表される化合物をヒドロキシルアミン類化合物 (例えば、ヒドロキシルアミン塩酸塩等) と反応させることにより、一般式 (13) で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式 (12) で表される化合物と塩基との反応溶媒の溶液を撹拌する。

- 工程 2-2 の終了後、塩基 (例えば、ピリジン、トリエチルアミン等) の存在下、得られた一般式 (13) で表される化合物を、アシルハライド F 又は一般式 (11) で表される化合物と反応させることにより、X が  $-CH=$ 、Y が  $=N-$ 、Z が  $-O-$ 、W が  $-CO-$  又は  $-CONH-$  である化合物を得ることができる。

## 工程 2-3

一般式 (13) で表される化合物を常法で還元することにより、一般



式(14)で表される化合物を得ることができる。還元方法としては種々挙げられ、例えば、(1) 酸溶媒(例えば、酢酸等)中、還元剤(例えば、亜鉛、鉄等)により；(2) アルコール性溶媒(例えば、メタノール、エタノール等)中、金属ナトリウム、酸化白金等により；(3) アルコール性溶媒中、クロロホルムの存在下、酸化白金等により、還元する方法が挙げられる。具体的には、例えば、一般式(13)で表される化合物と還元剤を、酸溶媒に懸濁させて攪拌する。

#### 工程2-4

工程1-7と同様にして、一般式(14)で表される化合物と一般式(11)で表される化合物を反応させることにより、目的化合物の一つである一般式(1-2)で表される化合物を得ることができる。

製造方法3：一般式(1)のXが-O-、Yが-NH-、Zが-CO-、Zが-NH-である化合物の製造方法

#### 工程3-1

15 極性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、メタノール、N,N-ジメチルホルムアミド等)中、強塩基(例えば、tert-ブトキシカリウム、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、n-ブチルリチウム等)の存在下、一般式(7)で表される化合物をN保護ヒドロキシアミン化合物(例えば、エチル N-ヒドロキシアセチミデート等)と反応させることにより、一般式(15)で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、N保護ヒドロキシアミン化合物の反応溶媒の溶液に、強塩基を添加後、一般式(7)で表される化合物を添加して攪拌する。

#### 工程3-2

25 極性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等)又はその水との混合溶媒中、酸(例えば、塩酸、硫酸、リン酸等)を用いて、一般式(15)で表される化合物を加水分解することにより、一般式(16)で表される化合物を得ることができる。具体的には、例え

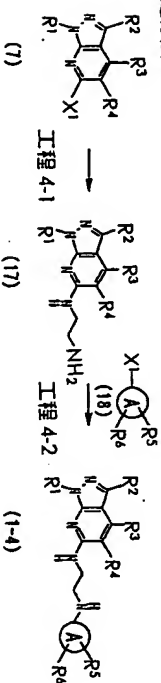
ば、一般式(15)で表される化合物の反応溶媒の溶液に、酸を添加して攪拌する。

#### 工程3-3

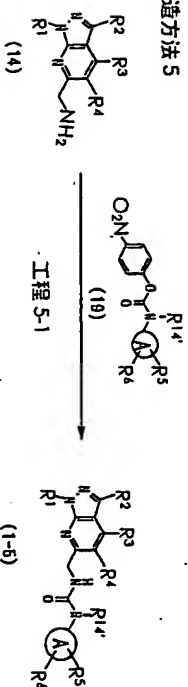
5 工程1-7と同様にして、一般式(16)で表される化合物と一般式(11)で表される化合物を反応させることにより、目的化合物の一つである一般式(1-3)で表される化合物を得ることができる。

## 製造方法 4 乃至 7

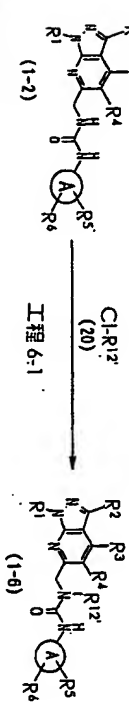
## 製造方法 4



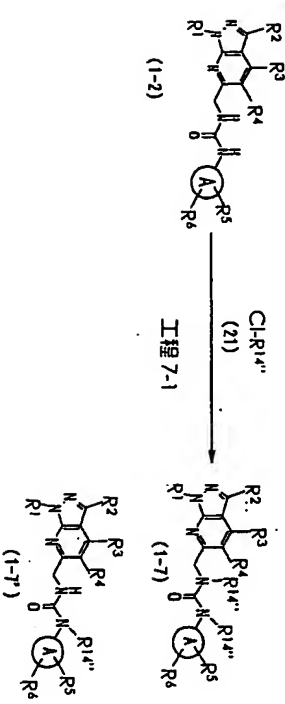
## 製造方法 5



## 製造方法 6



## 製造方法 7



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $A$ 及び $X^1$ は前記と同じであり、 $P^h$ はフェニル基であり、 $R^{1'}$ は $C_{2-6}$ のアルコキシカルボニル基、 $R^{1''}$ はフェニル基、 $R^{1''}$ は $C_{2-6}$ のアルコキシカルボニル基又は置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基であり、 $R^{1''}$ は $C_{1-6}$ のアル

ルキル基又はヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^{1''}$ は置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基又は置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基である)

製造方法 4：一般式 (1) の $X$ が $-NH-$ ； $Y$ が $-CH_2-$ 又は単結合；

5  $Z$ が $-CH_2-$ 又は単結合； $W$ が $-NH-$ である化合物の製造方法

工程 4-1

文献 (J. Org. Chem. 61, 7240(1996)) と同様の方法で、非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、ジメトキシエタン等) 中、パラジウム金属と 2, 2-ビス (ジフェニル) フォスファイド - 1, 1'-ビナフチル等の配位子との混合触媒及び過剰の塩基 (例えば、 $tert$ -ブトキシナトリウム等) の存在下、一般式 (7) で表される化合物をジアミン化合物 (例えば、ヒドラジン、メチレンジアミン、エチレンジアミン等) と反応させることにより、一般式 (17) で表される化合物を得ることができる。

15 工程 4-2

一般式 (17) で表される化合物を、工程 4-1 と同様の方法で、一般式 (18) で表される化合物と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式 (1-4) で表される化合物を得ることができる。

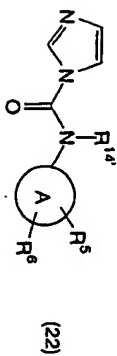
製造方法 5：一般式 (1) の $X$ が $-CH_2-$ 、 $Y$ が $-NH-$ 、 $Z$ が $-CO-$ 、 $W$ が $-NR^{1''}-$  (ここで、 $R^{1''}$ は前記と同様である) である化合物の製造方法

工程 5-1

非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド等) 中、一般式 (14) で表される化合物を、文献 (Synth. Commun. 26, 331(1996)) と同様の方法で得られた一般式 (19) で表される化合物と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式 (1-5) で表される化合物を得ることができる。

尚、この反応においては、一般式 (19) で表される化合物の代わり

に、例えば、一般式 (22)



(ここで、 $R^{14'}$  は前記と同義である) で表されるカルボニルハライド等師体を用いることもできる。

- 5 製造方法6: 一般式 (1) のXが $-\text{CH}_2-$ 、Yが $-\text{N}(R^{12'})-$  (ここで、 $R^{12'}$  は前記と同義である)、Zが $-\text{CO}-$ 、Wが $-\text{NH}-$ である化合物の製造方法

#### 工程6-1

- 10 非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサソ、ベンゼン、トルエン等) 中、一般式 (1-2) で表される化合物を塩基 (例えば、 $n$ -ブチルリチウム、 $\text{sec}$ -ブチルリチウム、 $\text{tert}$ -ブチルリチウム等) と反応させた後、これを一般式 (20) で表されるアシル化剤と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式 (1-6) で表される化合物を得ることができる。

- 15 製造方法7: 一般式 (1) のXが $-\text{CH}_2-$ 、Yが $-\text{N}(R^{14'})-$  ( $R^{14'}$  は前記と同義である) または $-\text{NH}-$ 、Zが $-\text{CO}-$ 、Wが $-\text{N}(R^{14'})-$  ( $R^{14'}$  は前記と同義である) である化合物の製造方法

#### 工程7-1

- 20 非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサソ、ベンゼン、トルエン等) 中、一般式 (1-2) で表される化合物を強塩基 (例えば、リチウムテトラメチルジシラジド等) と反応させた後、これを一般式 (21) で表されるアシル化剤と反応させることにより、一般式 (1-7) および (1-7') で表される化合物を得ることができる。

25

#### 実施例

- 以下、参考例および実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。また、表中、「単」とは単結合、「Me」とはメチル基、「Et」とはエチル基、「 $n$ -Pr」とは $n$ -プロピル基、「 $i$ -Pr」とはイソプロピル基、「 $n$ -Bu」とは $n$ -ブチル基、「 $i$ -Bu」とはイソブチル基及び「 $i$ -Bu」とはイソブチル基、「 $t$ -Bu」及び「 $t$ -Bu」とは $\text{tert}$ -ブチル基、「 $n$ -Pen」とは $n$ -ペンチル基、「 $i$ -Pen」とはイソペンチル基、「 $n$ -Hex」とは $n$ -ヘキシル基、「 $n$ -Hept」とは $n$ -ヘプチル基、「 $n$ -Oct」とは $n$ -オクタシル基、「Ph」とはフェニル基、「Ac」とはアセチル基、「Bn」とはベンジル基を意味する。

#### 一般製造法

- (工程1-1から工程1-4: 1H-6-ヒドラジン-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (8) の合成)
- 15 工程1-1: a) 5-アミノ-1, 3-ジメチルピラゾール (4)  $\beta$ -アミノクロトニトリル (2) (25.3, 2.8g) 及びメチルヒドラジン (3) (14.2, 1.0g) をイソプロパノール (0.9L) に溶解し、この溶液を4時間窒素気流下で穏やかに加熱還流した。反応溶液を濃縮し、さらにトルエンでイソプロパノールを共沸し、粗精製物 (31.0g) を得た。これにトルエン (1L) を加え、加熱溶解した後、活性炭 (31.1g) で処理することにより、5-アミノ-1, 3-ジメチルピラゾール (4) (26.8, 7.4g) を淡褐色結晶として得た。この結晶をさらに精製することなく、次の反応に用いた。
- 20 工程1-2: b) 1H-6-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (6) エチル イソブチルアセテート (5) (38.2, 5.0g) のプロピオン酸 (36.2mL) 溶液に、実施例1のa) で得られた5-アミノ-1, 3-ジメチルピラゾール (4) (26.8, 7.4g) を溶解し、2.3

時間加熱還流した。放冷後、酢酸エチル (1.3 L) を加え、1 時間加熱還流した。徐冷後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥することにより、1H-6-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (6) (91.36 g) を白色結晶として得た。

工程 1-3 : c) 1H-6-プロモ-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (7)

オキシ臭化リン (100 g) のアニソール (250 mL) 溶液に、実施例 1 の b) で得られた 1H-6-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (6) (48.67 g) を溶解し、130°C の油浴下で、3 時間攪拌した。放冷後、トルエン (400 mL) を加え、氷冷下、水を添加して過剰のオキシ臭化リンを反応させた。有機層を 1N 炭酸カリウム及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することにより、1H-6-プロモ-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (7) (118.66 g) をオイルとして得た。この粗精製物を精製することなく、次の反応に用いた。

工程 1-4 : d) 1H-6-ヒドラジン-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (8)

20 ヒドラジン (113 mL) のエタノール (230 mL) 溶液に、実施例 1 の c) で得られた 1H-6-プロモ-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (7) の粗精製物 (118.66 g) を溶解し、110°C の油浴下で、23 時間加熱攪拌した。放冷後、氷浴下で 4 時間攪拌し、析出した 1H-6-ヒドラジン-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (8) の粗精製物を濾取した。これを 50% エタノール水溶液で洗浄後、60°C で減圧乾燥することにより、1H-6-ヒドラジン-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (8) (39.45 g) を白色結晶として得た。

上記の工程 1-1 から工程 1-4 と同様にして、1H-6-ヒドラジン-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (8) も合成することができる。

#### 実施例 1

5 (実施例 1-1)

N-[ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ] -N'-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿素

a) 3-クロロ-4-フルオロ安息香酸アミド

10 3-クロロ-4-フルオロ安息香酸 (50.0 g) のトルエン (300 mL) 溶液に氷浴中で塩化チオニル (40.8 g) を加えた。反応溶液を終夜加熱還流し、室温まで冷却後濃縮した。さらにトルエンを加え塩化チオニルを共沸除去し、3-クロロ-4-フルオロ安息香酸クロリドの粗生成物を得た。これを精製することなくアセトン (300 mL) に溶解し、酢酸アゼノニウム (46.3 g) を加え室温で終夜攪拌した。反応溶液を濃縮後、水を加え、析出した結晶を濾取することにより炭酸化合物 (36.0 g) を得た。

b) 3-クロロ-4-フルオロチオ安息香酸アミド

20 実施例 1 の a) で得られた 3-クロロ-4-フルオロ安息香酸アミド (36.0 g) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液にローソン試薬 (51.0 g) を加えた。反応溶液を 2 時間加熱還流後、室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 mL) を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて抽出し、さらに有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮することにより、炭酸化合物の粗生成物を得た (48.9 g)。これを精製することなく次の反応に用いた。

c) 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4-カルボキシ酸エチル

実施例 1 の b) で得られた 3-クロロ-4-フルオロチオ安息香酸ア

ミトクロモヒルペン酸エチル (60.7 g) のエタノール (300 mL) 溶液を昼夜加熱還流した。反応溶液を濃縮後、ジエチルエーテルを加え、有機層を1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濃縮後、酢酸エチル-ノーヘキサン系でシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製することにより、表題化合物 (49.7 g) を得た。

d) 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4-カルボン酸

実施例1のc) で得られた2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4-カルボン酸エチル (49.7 g)、4N水酸化リチウム溶液 (100 mL)、メタノール (100 mL)、ナトリウム (100 mL) の混合溶液を室温で昼夜攪拌した。反応溶液を濃縮後、6N塩酸を加え溶液を酸性とした。析出した結晶を濾取することにより表題化合物 (40.6 g) を得た。

15 e) 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4-カルボニルアジド

実施例1のd) で得られた2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4-カルボン酸 (7.4 g) とトリエチルアミン (4.9 mL) とのナトリウムヒドロキシド (50 mL) 溶液に室温でジエニルホスホリルアジド (6.7 mL) を加えた。室温で昼夜攪拌後、酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することにより表題化合物の粗生成結晶を得た。これを精製せずに次の反応に用いた。

25 f) N-[ (1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ [3,4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿素

実施例1のe) で得られた2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4-カルボニルアジドのトルエン (100 mL) 溶液を130℃で1時間加熱還流させた。反応溶液を放冷後、反応液を1H-6

-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ [3,4-b] ピリジン (6.3 g) のナトリウムヒドロキシド (200 mL) 溶液に加え、室温で昼夜攪拌した。反応溶液を濃縮してN-[ (1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ [3,4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4-イル] 尿素の粗生成結晶を得た。これを酢酸エチル (30 mL) に懸濁させ、1時間加熱還流して精製することにより、表題化合物 (16.1 g) を白色結晶として得た。

m. p. 185-186℃

10 (実施例1-2)

N-[ (1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ [3,4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[ (5-メチル-4-フルオロフェニル) エン-2-イル] 尿素

a) 5-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチル

15 5-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (4.3 g)、よう化メチル (2.8 mL) および炭酸カリウム (6.2 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液を室温で昼夜攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え抽出した。さらに有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮することにより表題化合物 (4.4 g) を得た。

20 b) 4-フロモ-5-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチル

実施例1-2のa) で得られた5-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチル (2.6 g) と過臭化水素ピリジニウム (5.8 g) との酢酸 (20 mL) 溶液を50℃で48時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。さらに有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮することにより表題化合物 (2.9 g) を得た。

25 c) 5-メチル-4-フルオロフェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル  
実施例1-2のb) で得られた4-フロモ-5-メチルチオフェン-

2-カルボン酸メチル (1.0 g)、フエニルホウ酸 (57.3 mg) およびデトキシトリフェニルホスフィンパラジウム (25.0 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下で 2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。反応溶液を終夜加熱回流させた後、室温まで冷却し、水とジエチルエーテルを加え抽出した。さらに有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。得られてきた油状物を酢酸エチル-ノーヘキサン系溶液を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物 (2.6 mg) を得た。

10 d) 5-メチル-4-フエニルチオフェン-2-カルボン酸  
実施例 1-2 の c) で得られた 5-メチル-4-フエニルチオフェン-2-カルボン酸メチル (2.6 mg)、4 N 水酸化リチウム溶液 (1.0 mL)、メタノール (2.0 mL) およびデトキシトリプロラン (2.0 mL) の混合溶液を室温で終夜撹拌した。反応溶液を濃縮後、6 N 塩酸を加え溶液を酸性とし、析出した結晶を濾取することにより、標題化合物 (2.3 mg) を白色結晶として得た。

20 e) 5-メチル-4-フエニルチオフェン-2-カルボン酸  
実施例 1-2 の d) で得られた 5-メチル-4-フエニルチオフェン-2-カルボン酸 (2.3 mg) とトリエチルアミン (0.02 mL) との酢酸エチル (1.0 mL) 溶液に室温でジフエニルホスホリアルジド (0.03 mL) を加えた。室温で終夜撹拌後、酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、標題化合物の粗生成結晶を得た。これを精製せずに次の反応に用いた。

25 f) N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ [3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'--(5-メチル-4-フエニルチオフェン-2-イル)尿素

実施例 1-2 の e) で得られた 5-メチル-4-フエニルチオフェン-2-カルボン酸ジドのトルエン (1.0 mL) 溶液を 130°C で 1

時間加熱回流させた。反応溶液を放冷後、そのトルエン溶液の半量 (0.5 mL) を 1H-6-ヒフラゾノ-1,3,4-トリメチルピラゾロ [3,4-b]ピリジン (2.2 mg) のデトキシトリプロラン (1.0 mL) 溶液に加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を濃縮することにより N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ [3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'--(5-メチル-4-フエニルチオフェン-2-イル)尿素の粗生成結晶を得た。これを酢酸エチル (1.0 mL) に懸濁させ、1 時間加熱回流して精製することにより、標題化合物 (8.7 mg) を白色結晶として得た。

10 m. p. 22.8-23.2°C  
(実施例 1-3)  
N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ [3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'--(5-クロロ-4-フエニルチオフェン-2-イル)尿素

15 a) 4-フエニルチオフェン-2-アルデヒド  
4-プロモチオフェン-2-アルデヒド (11.4 g)、フエニルホウ酸 (8.1 g) およびデトキシトリフェニルホスフィンパラジウム (3.5 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下で 2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (7.5 mL) を加えた。反応溶液を終夜加熱回流させた後、室温まで冷却し、水とジエチルエーテルを加えて抽出した。さらに有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮することにより標題化合物の粗生成物を得た (11.3 g)。これを精製せずに次の反応に用いた。

25 b) 4-フエニルチオフェン-2-カルボン酸  
実施例 1-3 の a) で得られた 4-フエニルチオフェン-2-アルデヒド (11.3 g)、リン酸二水素ナトリウム (2.7 g) のアセトトリル (60 mL)、水 (30 mL) の混合溶液に室温で過酸化水素水 (7.5 mL) を加え、氷冷後、更に亜塩素酸ナトリウム (8.2 g) の水溶液 (30 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を 1 N 水酸

化ナトリウム溶液で塩基性にし、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 6 N塩酸で酸性とし、析出した結晶を濾取することにより、標題化合物 (10. 3 g) を得た。

c) 4-フエニルチオフエン-2-カルボン酸メチル

- 5 実施例 1-3のb) で得られた 4-フエニルチオフエン-2-カルボン酸 (6. 1 g)、よう化メチル (2. 8 mL) および炭酸カリウム (6. 2 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加えて抽出した。さらに有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮することにより標題化合物を得た (6. 5 g)。これを精製することなく次の反応に用いた。

d) 5-クロロ-4-フエニルチオフエン-2-カルボン酸メチル

- 15 実施例 1-3のc) で得られた 4-フエニルチオフエン-2-カルボン酸メチルのアセトニトリル (30 mL) 溶液に氷冷下で塩化スルフロム水溶液 (200 mL) を加え、さらに 1 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮することにより 5-クロロ-4-フエニルチオフエン-2-カルボン酸メチルの粗生成物を得た。これを酢酸エチル-n-ヘキサン系でシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製することにより、標題化合物 (6. 3 g) を得た。

e) 5-クロロ-4-フエニルチオフエン-2-カルボン酸

- 25 実施例 1-3のd) で得られた 5-クロロ-4-フエニルチオフエン-2-カルボン酸メチル (6. 3 g)、4 N塩酸化リチウム溶液 (25 mL)、メタノール (50 mL) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合溶液を室温で終夜攪拌した。反応溶液を濃縮後、6 N塩酸を加え溶液を酸性とし、析出した結晶を濾取することにより、標題化合物 (5. 2 g) を白色結晶として得た。

f) 5-クロロ-4-フエニルチオフエン-2-カルボニルアジド

- 5 実施例 1-3のe) で得られた 5-クロロ-4-フエニルチオフエン-2-カルボン酸 (1. 2 g) とトリエチルアミン (0. 84 mL) との酢酸エチル (10 mL) 溶液に室温でジフエニルホルムアジド (1. 2 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮することにより、標題化合物の粗生成結晶を得た。これを精製せずに次の反応に用いた。

- 10 g) N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'- (5-クロロ-4-フエニルチオフエン-2-イル) 尿素

- 15 実施例 1-3のf) で得られた 5-クロロ-4-フエニルチオフエン-2-カルボニルアジドのトルエン (10 mL) 溶液を 130°C で 1 時間加熱還流させた。反応液を放冷して、その半量 (5 mL) を 1H-6-ヒドラジノ-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (478 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮することにより N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'- (5-クロロ-4-フエニルチオフエン-2-イル) 尿素の粗生成結晶を得た。これを酢酸エチル (10 mL) に懸濁させ、1 時間加熱還流して精製することにより、標題化合物 (748 mg) を白色結晶として得た。

m. p. 232-234°C

(実施例 1-4)

- 25 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'- [2-クロロ-6- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素

a) 4- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -2, 4-ジオキソ酪酸エチル

3-クロロ-4-フルオロアセトフェノン (200 g) のテトラヒド

ロフラン (2 L) 溶液に、氷冷下、20% ナトリウムエトキシド-エタノール溶液 (544 mL) とジエチル酸ジエチル (172 mL) を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮した後、酢酸エチル (1 L) を加え、3 N 塩酸 (1 L) を氷冷下滴下した。析出した固体を濾去し、酢酸エチルで抽出した後、1 N 塩酸、水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮することにより、標題化合物の粗生成物 (268.4 g) を得た。

b) 6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-シアノ-2-ヒドロキシピリジン-4-カルボン酸エチル

10 実施例 1-4 の a) で得られた 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,4-ジエトキシ酢酸エチル (268.4 g) のエタノール (1 L) 溶液に 2-シアノアセトアミド (82.8 g) とピペリジン (34 mL) を加え、100°C の油浴下で終夜加熱撹拌した。放冷後、析出した標題化合物 (148.1 g) を濾取した。

15 c) 6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシピリジン-4-カルボン酸

実施例 1-4 の b) で得られた 6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-シアノ-2-ヒドロキシピリジン-4-カルボン酸エチル (38.6 g) を 18 N 硫酸 (1 L) に加え、135°C の油浴下で 52 時間加熱撹拌した。放冷後、セライト濾過し、濾液を冷水 (2 L) に注ぎ込んだ。析出した固体を濾取し、水洗した後、50°C で減圧乾燥することにより標題化合物 (29.7 g) を得た。

d) 2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-カルボン酸

25 実施例 1-4 の c) で得られた 6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシピリジン-4-カルボン酸 (29.7 g) と塩化トリメチルアンモニウム (12.2 g) をオキシ塩化リン (207 mL) に加え、115°C の油浴下で終夜加熱撹拌した。放冷後、反応液を氷水中に注ぎ、析出した固体を濾取した。濾取した固体をトリヒド

ロフラン (500 mL) に溶解し、4 N 水酸化リチウム溶液 (60 mL) と水 (40 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮した後、2 N 塩酸を加え酸性にし、析出した固体を濾取した。この粗生成物を酢酸エチルとトリヒドロフランとメタノールに溶解し、活性炭で処理することにより、標題化合物 (28.1 g) を得た。

e) 2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-カルボン酸アジド

10 実施例 1-4 の d) で得られた 2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-カルボン酸 (28.1 g) のクロロホルム (400 mL) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (21 mL)、トリエチルアミン (33 mL) を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮した後、水を加え、イソプロピルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮することにより標題化合物 (26.11 g) を得た。

15 f) N-[ (1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ [3,4-b]ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素

20 実施例 1-4 の e) で得られた 2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-カルボン酸アジド (26.03 g) のトルエン (100 mL) 溶液を 120°C の油浴下で 1 時間加熱撹拌した。放冷し、1H-6-ヒドラジノ-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ [3,4-b]ピリジン (18.34 g) のトリヒドロフラン (500 mL) 溶液に氷冷下滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮した後、酢酸エチル-ノーヘキサン系溶媒を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた結晶を酢酸エチルでスラリー洗浄することにより標題化合物 (13.4 g) を白色結晶として得た。

m. p. 235-238°C  
(実施例 1-5)



N-[ (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ ]-N'-[3-クロロ-5-(ピリジン-4-イル) フェニル] 尿素

a) 3-クロロ-5-メトキシ安息香酸

- 5 3, 5-ジクロロ安息香酸 (51.0 g) のヘキサメチルリン酸トリ  
アミド (HMPPA) (500 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (44.  
2 g) を加え、120°Cで24時間撹拌した。ナトリウムメトキシド (2  
6.1 g) をさらに加え、155°Cで24時間撹拌した。10Lの水  
に、反応液を加え、過塩酸で酸性にして一晩放置した。析出した結晶を  
ろ取し、13%メタノール水溶液で洗浄し、60°Cで減圧乾燥すること  
により標題化合物 (10.4 g) を得た。

b) 3-クロロ-5-メトキシ安息香酸メチル

- 15 実施例1-5のa)で得られた3-クロロ-5-メトキシ安息香酸 (1  
0.39 g) のメタノール (415 mL) 溶液に氷冷下で塩化アセチル  
(21 mL) を30分かけて滴下し、氷冷下で一晩撹拌した。反応液を  
濃縮し、残渣を酢酸エチル (350 mL) に溶解して、飽和炭酸水素ナ  
トリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、  
濃縮することにより標題化合物 (9.52 g) を結晶として得た。

c) 3-クロロ-5-ヒドロキシ安息香酸メチル

- 20 実施例1-5のb)で得られた3-クロロ-5-メトキシ安息香酸メ  
チル (9.52 g) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に氷冷下で三臭  
化ホウ素 (1mol) のジクロロメタン溶液 (55 mL) を加え、室温  
で1日撹拌した。この溶液を氷水に加え、クロロホルム (400 mL)  
で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫  
酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することにより、標題化合物 (2.98  
g) を結晶として得た。

d) 3-クロロ-5-トリフルオロメタンホルオキシ安息香  
酸メチル

実施例1-5のc)で得られた3-クロロ-5-ヒドロキシ安息香酸

- メチル (800 mg) のピリジン (16 mL) 溶液に、氷冷下無水トリ  
フルオロメタンホルホン酸 (1.60 mL) を加え、室温で一晩放置し  
た。反応液に氷を加え、過剰の無水トリフルオロメタンホルホン酸を分  
解した後、トルエンで共沸した。残渣を酢酸エチルで溶解して水、2N  
塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無  
水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。この残渣を酢酸エチ  
ル- $\eta$ -ヘキサン系溶媒を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィー  
で精製することにより標題化合物 (1.11 g) を得た。

e) 3-クロロ-5-(ピリジン-4-イル) 安息香酸メチル

- 10 実施例1-5のd)で得られた3-クロロ-5-トリフルオロメタン  
ホルホンホルオキシ安息香酸メチル (1.11 g) の1, 4-ジオキサソ  
(20 mL) 溶液に、2-(4-ピリジル) -4, 4, 5, 5-テトラ  
メチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (778 mg)、リン酸三カリ  
ウム (2.20 g)、塩化パラジウムビスジフェニルホスフィンフェロ  
セン塩化メチレン錯体 (85 mg) を加え、80°Cで一晩加熱撹拌した。  
反応液に氷を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で  
洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。この残  
渣をクロロホルム-メタノール系溶媒でフラッシュカラムクロマトグラ  
フイー精製することにより標題化合物 (333 mg) を結晶として得た。

f) 3-クロロ-5-(ピリジン-4-イル) 安息香酸

- 20 実施例1-5のe)で得られた3-クロロ-5-(ピリジン-4-イ  
ル) 安息香酸メチル (321 mg) のメタノール (3 mL) とテトラヒ  
ドロフラン (3 mL) の溶液に、4N水酸化ナトリウム水溶液 (1.3  
mL) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を濃縮して、残渣に水を加え、エーテルで洗浄した。水層を氷冷下、2N塩酸 (2.6 mL) で  
中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無  
水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮することにより標題化合物 (225 mg)  
を結晶として得た。

g) 3-クロロ-5-(ピリジン-4-イル) 安息香酸アジド

実施例 1-5 の f) で得られた 3-クロロ-5- (ピリジン-4-イル) 安息香酸 (219 mg) のジクロロメタン懸濁液に、氷冷下ジフェニルホスホリルアジド (0.24 mL) およびトリエチルアミン (0.17 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液をそのまま酢酸エチル-ヘキサン系溶媒を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することにより標題化合物 (195 mg) を結晶として得た。

h) N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[3-クロロ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル]尿素

実施例 1-5 の g) で得られた 3-クロロ-5- (ピリジン-4-イル) 安息香酸アジド (90 mg) のトルエン (3 mL) 溶液を 120℃ の油浴下で 1 時間撹拌する。この反応液を放冷し、氷冷下、1H-6-ヒドラジノ-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン (76 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に加え、室温で 4 時間撹拌した。反応液を濃縮し残渣に酢酸エチル (10 mL) を加え 1 時間加熱還流して放冷した。得られた結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、70℃ で減圧乾燥することにより標題化合物 (107 mg) を結晶として得た。

m.p. 219-228℃

20 (実施例 1-6 から 1-367)

実施例 1-1 から実施例 1-5 に記載の合成方法およびそれに準する方法またはその一部を修飾した方法によって、実施例 1-6~1-367 の化合物を得ることができる。得られる化合物を表 1 乃至表 37 に示した。

25

表-1

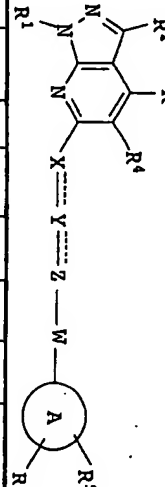
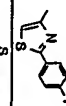
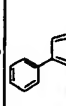
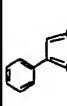
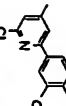
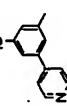
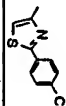
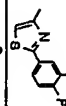
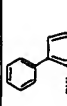
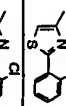

										
実施例	R1	R2	R3	R4	X	Y	Z	W	A	m.p.
1-1	Me	Me	i-Pr	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		185.0-186.0
1-2	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		228.0-231.5
1-3	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		232.4-233.7
1-4	Me	Me	i-Pr	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		235.0-238.0
1-5	Me	Me	i-Pr	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		219.0-227.5
1-6	Me	Me	i-Pr	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		217.5-218.2
1-7	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		233.5-239.5
1-8	Me	Me	i-Pr	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		229.0-231.0
1-9	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		227.8-230.4
1-10	Me	Me	i-Pr	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		192.3-195.6

表-2

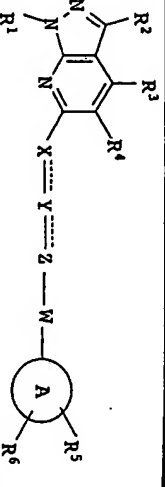
									
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W	m.p.
1-11	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	255.5-256.1
1-12	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	250.0-251.5
1-13	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	FEU77λ
1-14	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	FEU77λ
1-15	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	230.0-231.3
1-16	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	230.0-231.3
1-17	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	FEU77λ
1-18	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	FEU77λ
1-19	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	FEU77λ
1-20	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	FEU77λ

表-3

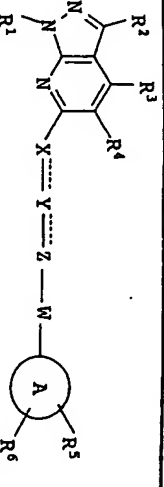
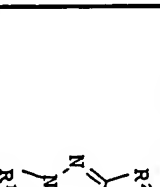
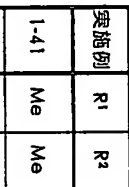
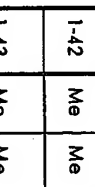
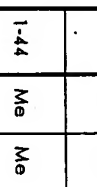
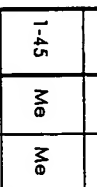
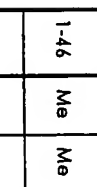
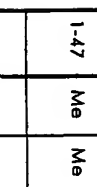
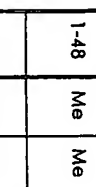
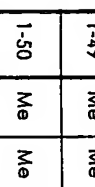
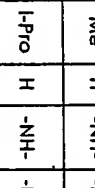
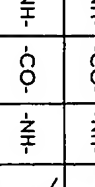
									
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W	m.p.
1-21	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	FEU77λ
1-22	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	238.3-239.2
1-23	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	229.3-231.7
1-24	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	192.3-193.9
1-25	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	249.5-250.8
1-26	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	252.3-253.9
1-27	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	262.8-263.8
1-28	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	213.4-215.1
1-29	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	FEU77λ
1-30	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	212.7-215.0

表-4


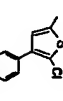





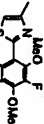
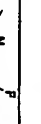

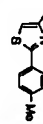

要基例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W	<div style="text-align: center;"> </div>	m.p.
1-31	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	<div style="text-align: center;"> </div>	247.9- 249.2
1-32	Me	Me	-I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	<div style="text-align: center;"> </div>	206.9- 209.0
1-33	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	<div style="text-align: center;"> </div>	228.0- 230.2
1-34	Me	Me	-I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	<div style="text-align: center;"> </div>	197.5- 200.6
1-35	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	<div style="text-align: center;"> </div>	232.0- 236.5
1-36	Me	Me	-I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	<div style="text-align: center;"> </div>	185.4- 189.7
1-37	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	<div style="text-align: center;"> </div>	225.0- 227.7
1-38	Me	Me	-I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	<div style="text-align: center;"> </div>	212.2- 216.4
1-39	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	<div style="text-align: center;"> </div>	PTB7.1
1-40	Me	Me	-I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	<div style="text-align: center;"> </div>	PTB7.1

表 1-5

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W		m.p.
1-41	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		FTb777
1-42	Me	Me	H-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		211.2- 214.3
1-43	Me	Me	H-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		235.8- 239.4
1-44	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		256.8- 260.9
1-45	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		223.0- 225.2
1-46	Me	Me	H-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		205.5- 209.0
1-47	Me	Me	H-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		FTb777
1-48	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		277.7- 282.2
1-49	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		237.6- 240.8
1-50	Me	Me	H-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		202.9- 208.0



表—8

實施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W		m.p.
1-70	Me	Me	i-Pr	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		212.0-215.3
1-71	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		250.6-234.0
1-72	Me	Me	i-Pr	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		197.8-199.4
1-73	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		177.7
1-74	Me	Me	i-Pr	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		213.0-215.5
1-75	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		177.7
1-76	Me	Me	i-Pr	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		189.2-191.5
1-77	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		248.7-250.7
1-78	Me	Me	i-Pr	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		207.9-209.9
1-79	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		226.0-230.0
1-80	Me	Me	i-Pr	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		209.2-212.9

表一〇

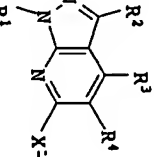
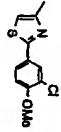
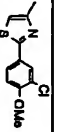
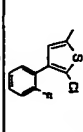
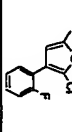
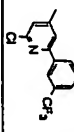
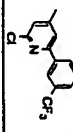
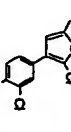
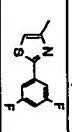
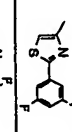
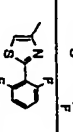
實施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W		m.p.
1-81	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		226.5-231.5
1-82	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		210.2-211.6
1-83	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PEB77λ
1-84	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		226.5-227.9
1-85	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PEB77λ
1-86	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PEB77λ
1-87	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PEB77λ
1-88	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PEB77λ
1-89	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		211.0-211.7
1-90	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PEB77λ



表-12

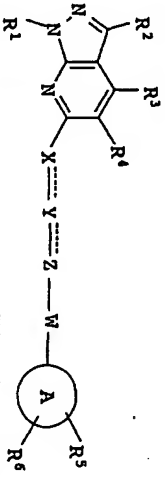
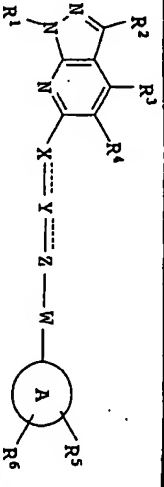
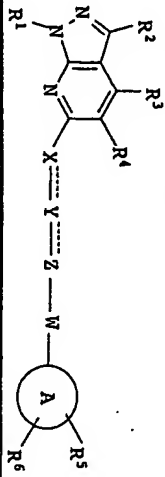
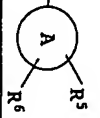
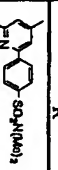
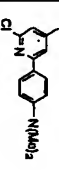
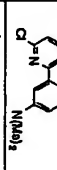
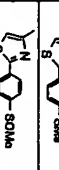
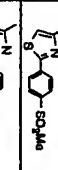
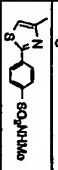
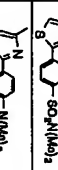



									
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W	m.p.
1-111	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	212.7- 215.5
1-112	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	204.6- 208.5
1-113	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	PEM772
1-114	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	140- 149
1-115	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-116	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-117	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	193- 198
1-118	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-119	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-120	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-

表-13

									
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W	m.p.
1-121	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-122	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-123	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-124	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-125	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-126	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	228- 231
1-127	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	193- 196
1-128	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	PEM772
1-129	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-130	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-



表一 14

										
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W		m.p.
1-131	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-132	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		239 244
1-133	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-134	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-135	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-136	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-137	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-138	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-139	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-140	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-

表一 15

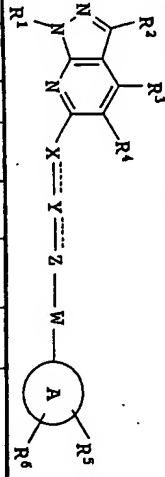
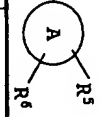
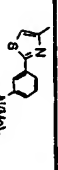
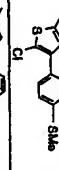
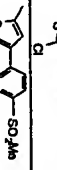
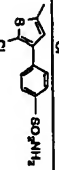
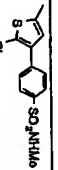
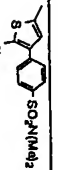
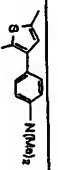
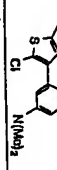


										
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W		m.p.
1-141	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-142	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-143	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-144	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-145	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-146	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-147	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-148	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-149	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-150	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-

表-1 6


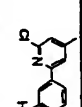
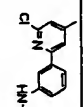
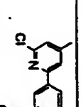
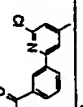
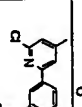
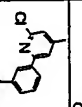
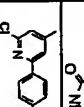
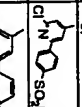
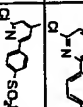

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W		m.p.
1-151	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-152	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-153	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-154	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-155	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-156	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-157	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-158	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-159	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-160	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-

表-1 7


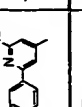
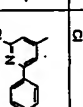
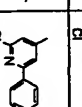
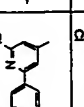
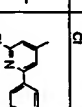
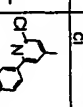
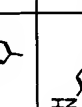
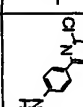
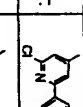
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W		m.p.
1-161	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		191-194
1-162	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-163	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-164	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		179-183
1-165	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		199-202
1-166	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-167	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-168	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-169	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-

表-18

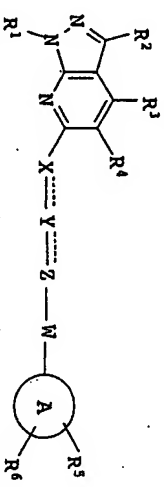

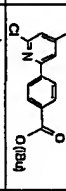
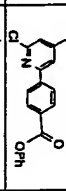
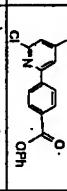
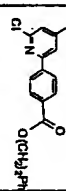
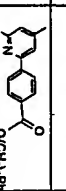
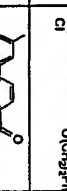
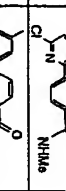
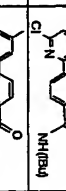
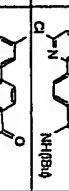
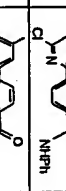

										
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W		m.p.
1-170	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-171	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-172	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-173	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-174	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-175	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-176	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-177	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-178	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-179	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-180	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-

表-19

<div><div><div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div></div></div>									
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--





表-24

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W		m.p.
1-231	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-232	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-233	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-234	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-235	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-236	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-237	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-238	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-239	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-240	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-

表-25












実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W		m.p.
1-241	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-242	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-243	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-244	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-245	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-246	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-247	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-248	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-249	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-250	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-

表-26

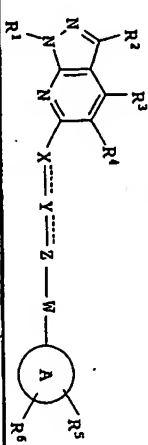
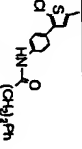
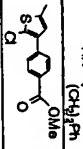
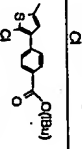
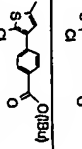
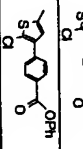
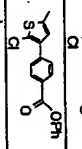
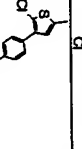
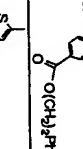
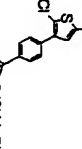
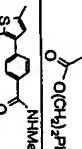
										
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W	$-\text{A}-\text{R}_6^{\text{R}_5}$	m.p.
1-251	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-252	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-253	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-254	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-255	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-256	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-257	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-258	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-259	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-260	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-

表-27

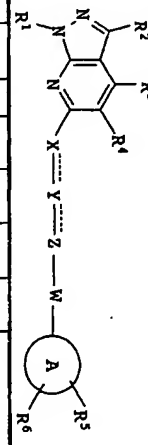
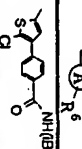
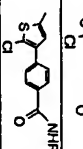
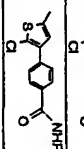
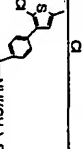
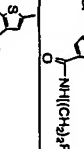
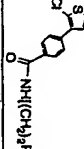
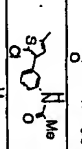
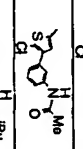
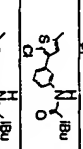
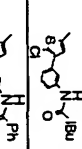
										
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W	$-\text{A}-\text{R}_6^{\text{R}_5}$	m.p.
1-261	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-262	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-263	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-264	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-265	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-266	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-267	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-268	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-269	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-270	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-

表-28

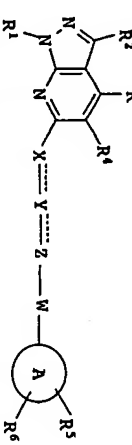
									
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W	m.p.
1-271	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-272	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-273	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-274	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	167-169
1-275	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	199-204
1-276	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-277	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-278	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-279	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-280	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-

表-29

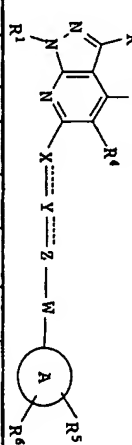
									
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W	m.p.
1-281	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-282	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-283	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-284	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-285	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-286	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-287	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-288	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-289	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-
1-290	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-	-



表-30

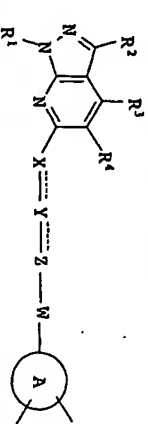










										
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W	$-\text{A}-\text{R}_5-\text{R}_6$	m.p.
1-291	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-292	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-293	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-294	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-295	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-296	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-297	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-298	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-299	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-300	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-

表-31

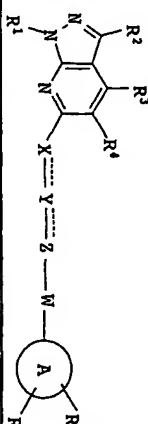










										
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W	$-\text{A}-\text{R}_5-\text{R}_6$	m.p.
1-301	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-302	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-303	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-304	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-305	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-306	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-307	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-308	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-309	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-310	Me	Me	I-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-

表-32

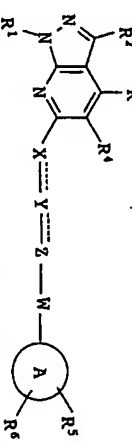
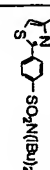

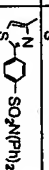

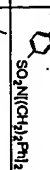

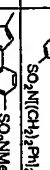
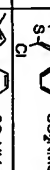
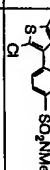
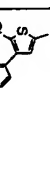
										
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W	$-\text{A}-\text{R}_6^{\text{R}^5}$	m.p.
1-311	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-312	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-313	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-314	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-315	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-316	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-317	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-318	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-319	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-320	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-

表-33

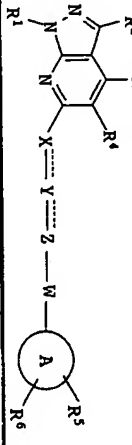
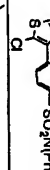
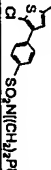

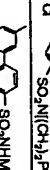

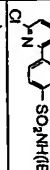
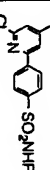

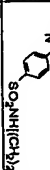
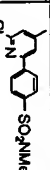
										
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W	$-\text{A}-\text{R}_6^{\text{R}^5}$	m.p.
1-321	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-322	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-323	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-324	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-325	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-326	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-327	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-328	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-329	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-330	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-

表-34

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W		m.p.
1-331	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-332	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153
1-333	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153
1-334	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153
1-335	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153
1-336	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153
1-337	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153
1-338	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153
1-339	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153
1-340	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153

表-35

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W		m.p.
1-341	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		-
1-342	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153
1-343	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153
1-344	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153
1-345	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153
1-346	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153
1-347	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153
1-348	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153
1-349	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153
1-350	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		150-153

表-36



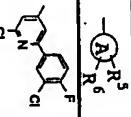

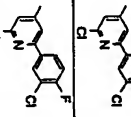
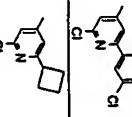
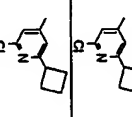
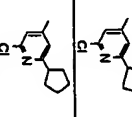
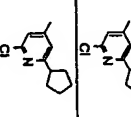
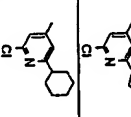
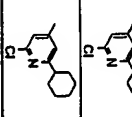
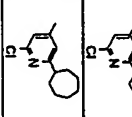
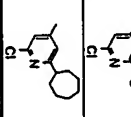


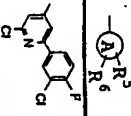
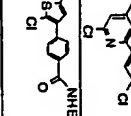
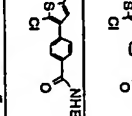
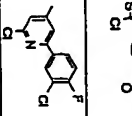
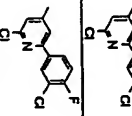
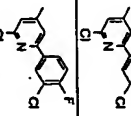
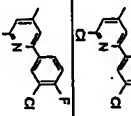
実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W		m.p.
1-351		Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PFH77λ
1-352	Me	Me		H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PFH77λ
1-353	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		231.0- 233.0
1-354	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		216.0- 218.0
1-355	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		241.0- 243.0
1-356	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		200.0- 205.0
1-357	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		238.0- 241.0
1-358	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		195.0- 198.0
1-359	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		192.0- 195.0
1-360	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		203.0- 207.0

表-37

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W		m.p.
1-361	Me		l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PFH77λ
1-362	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		221.4- 225.0
1-363	Me	Me	l-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		195.7- 198.4
1-364	H	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PFH77λ
1-365	Et	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		237.5- 241.0
1-366	Me	Me	l-Pro	H	-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-CO-	-NH-		214.5- 219.0
1-367	Me	Me	Me	Me	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		254.0- 256.0

## 実施例 2

## (実施例 2-1)

- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[3-(テート-プトキシメチル)-5-メチルフェニル] 尿素

- 5 a) 3-プロモメチル-5-メチル安息香酸メチル 3, 5-ジメチル安息香酸メチル (23.8g) の四塩化炭素 (200 mL) 溶液に N-プロモスクリンイミド (27.9g) と 2, 2'-アジビスイソプロピロニトリル (92.6g) を加え、終夜加熱還流した。反応液を放冷し、析出した固体を濾去し、母液を濃縮した。得られた残液を酢酸エチル-n-ヘキサン系溶媒を用いてシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより標題化合物 (26.9g) をオイルとして得た。

- 15 b) 3-(テート-プトキシメチル)-5-メチル安息香酸メチル-プロチル

- 実施例 2 の a) で得られた 3-プロモメチル-5-メチル安息香酸メチル (1.0g) のテート-プロチル (20 mL) 溶液にテート-プトキシカリウム (1.85g) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、10% クエン酸水溶液を加えた後、エーテルで抽出して水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮することにより標題化合物の粗生成物 (1.02g) をオイルとして得た。

## c) 3-(テート-プトキシメチル)-5-メチル安息香酸

- 25 実施例 2 の b) で得られた 3-(テート-プトキシメチル)-5-メチル安息香酸メチル (1.02g) をメタノール (10 mL) とテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、4N 水酸化リチウム水溶液 (3 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮し、氷冷下で 10% クエン酸水溶液を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮することにより標題化合物の粗生成物 (868mg) をオイルとして得た。

- d) 3-(テート-プトキシメチル)-5-メチル安息香酸アジド

- 5 実施例 2 の c) で得られた 3-(テート-プトキシメチル)-5-メチル安息香酸 (868mg) の酢酸エチル (6 mL) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (0.9 mL) とトリエチルアミン (0.6 mL) を滴下し、室温で 2 時間撹拌した。反応液に水を加えてエーテルで抽出し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、酢酸エチル-n-ヘキサン系溶媒を用いてシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより標題化合物 (134mg) を得た。

- 10 e) N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[3-(テート-プトキシメチル)-5-メチルフェニル] 尿素

- 15 実施例 2 の d) で得られた 3-(テート-プトキシメチル)-5-メチル安息香酸アジド (127mg) のトルエン (2 mL) 溶液を 120°C の油浴下で 1 時間加熱撹拌した。反応液を放冷し、半量のトルエン溶液 (1 mL) を 1H-6-ヒドロジノ-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (0.050g) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に氷冷下で滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮して、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム: メタノール=9:1) により精製することにより標題化合物 (66mg) を得た。

## m. p. 212-217°C

## (実施例 2-2 から 2-13)

- 25 実施例 2-1 に記載の合成方法およびそれに準する方法またはその一部を修飾した方法によって実施例 2-2 ~ 2-13 の化合物を得た。得られた化合物を表 38 および表 39 に示した。

表-38

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W		m.p.
2-1	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		212.3- 216.6
2-2	Me	Me	t-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PEH77λ
2-3	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PEH77λ
2-4	Me	Me	t-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PEH77λ
2-5	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PEH77λ
2-6	Me	Me	t-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PEH77λ
2-7	Me	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		223.0- 227.0
2-8	Me	Me	t-Pro	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PEH77λ
2-9	Ph	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		270- 272
2-10		Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		262- 266

表-39

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Y	Z	W		m.p.
2-11	Et	H	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		241- 242
2-12	Bn	Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		236- 238
2-13		Me	Me	H	-NH-	-NH-	-CO-	-NH-		PEH77λ

## 実施例 3

## (実施例 3-1)

5 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル]尿素 メタンスルホン酸塩

10 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル]尿素 (3.6 mg) を酢酸エチル (1.5 mL) に懸濁し、メタンスルホン酸 (5 μL) を加え、室温で1日撹拌する。生じた結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、60℃で減圧乾燥することにより標題化合物 (3.8 mg) を得た。

m. p. 210-214℃

15 (実施例 3-2 ~ 3-4.2)

実施例 3-1 と同様にして、実施例 3-2 ~ 3-4.2 の化合物を得た。得られた化合物を表 4.0 乃至表 4.4 に示した。

表-4 0

<div><div><div><div><div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div></div></div></div></div><div><div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div><div><span><span></span></span></div></div></div><div><div><div><span><span></span></span></div>&lt;</div></div></div></div>										
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

表-4 1

<div><div><div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div><div><span></span></div></div></div><div><div></div></div></div></div>										
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--







表一45

実施例	試験例(1) hAGR16 IC <sub>50</sub> (μM)	試験例(2) HLF 増殖抑制 IC <sub>50</sub> (μM)
1-1	0.014	-
1-3	0.038	0.20
1-4	0.027	-
1-6	0.31	-
1-8	0.16	-
1-16	0.15	-
1-17	0.035	-
1-18	0.024	-
1-19	0.044	0.13
1-20	0.17	-
1-21	0.23	-
1-22	0.25	-
1-24	0.22	-
1-27	0.65	-
1-28	0.043	0.067
1-29	0.020	-
1-30	0.038	0.11
1-33	0.23	-
1-34	0.016	0.042
1-36	0.43	-
1-38	0.078	0.051
1-41	0.53	-
1-42	0.056	0.059
1-43	0.60	-
1-45	0.050	-
1-46	0.066	-
1-47	0.062	-
1-48	0.23	-
1-50	0.15	-
1-51	0.065	-
1-53	0.11	-
1-54	0.54	-
1-55	0.062	-
1-56	0.58	-
1-57	0.063	-
1-58	0.019	-
1-59	0.021	-

表一46

実施例	試験例(1) hAGR16 IC <sub>50</sub> (μM)	試験例(2) HLF 増殖抑制 IC <sub>50</sub> (μM)
1-60	0.020	-
1-61	0.097	-
1-62	0.051	-
1-64	0.78	-
1-65	0.036	-
1-66	0.029	-
1-67	0.051	-
1-68	0.026	-
1-69	0.046	-
1-70	0.038	-
1-71	0.560	-
1-72	0.076	-
1-73	0.42	-
1-74	0.040	-
1-78	0.12	-
1-80	0.44	-
1-82	0.26	-
1-83	0.56	-
1-84	0.093	-
1-85	0.082	-
1-86	0.035	-
1-87	0.085	-
1-88	0.84	-
1-89	0.043	0.12
1-91	0.61	-
1-92	0.027	0.16
1-95	0.15	-
1-96	0.44	-
1-98	0.023	-
1-99	0.019	-

表-47

実施例	試験例(1) hAGR16 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	試験例(2) HLF 増殖抑制 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1-100	0.016	-
1-101	0.019	-
1-102	0.073	-
1-111	0.01	-
1-113	0.036	-
1-114	0.044	-
1-126	0.29	-
1-274	0.033	-
1-275	0.039	-
1-336	0.063	-
1-342	0.77	-
1-343	0.43	-
1-344	0.48	-
1-345	0.024	-
1-347	0.053	-
1-348	0.11	-
1-349	0.3	-
1-350	0.028	-
1-351	0.04	-
1-352	0.028	-
1-353	0.029	-
1-354	0.022	-
1-355	0.031	-
1-356	0.03	-
1-357	0.11	-
1-358	0.032	-
1-359	0.25	-
1-360	0.053	-
1-361	0.045	-
1-364	0.025	-
1-365	0.038	-
1-366	0.021	-
1-367	0.051	-

表-48

実施例	試験例(1) hAGR16 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	試験例(2) HLF 増殖抑制 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
2-2	0.95	-
2-3	0.070	-
2-4	0.014	-
2-5	0.17	-
2-6	0.026	-
2-7	0.091	-
2-8	0.016	0.38

表-49

実施例	試験例(1) hAGR16 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	試験例(2) HLF 増殖抑制 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
3-2	0.028	-
3-3	0.017	-
3-4	0.020	-
3-5	0.034	-
3-6	0.039	0.052
3-7	0.037	0.17
3-8	0.064	-
3-9	0.074	-
3-10	0.055	-
3-11	0.032	-
3-15	0.018	0.058
3-16	0.021	0.031
3-24	0.032	-

5

試験例(3) : DMN 肝炎試験

SDラット(SLC 雄6w)に、DMN(N-Dimethyl nitrosamine)を12 $\mu$ l/mlとなるように生理食塩水で希釈したものを、試験開始から0、1、2、7、8、9日目に腹腔内投与(1ml/kg)した。被換化合物は、3、10、30mg/kgで1日2回経口投与し、またポジティブコントロールとして抗TGF- $\beta$

抗体 5 mg/kg を 0、3、7、10 日目に静脈内投与し、14 日目に解剖した。肝臓を摘出し、OH-Proline 定量用に約 100 mg の切片を切り分け、残りをホルマリン中に保存した。

- OH-Proline 定量測定は、以下のように行なった。アセトン中で 2 日間以上脱脂・脱水を行い、真空デシケーター内で乾燥させて乾重量を測定した肝切片を、デフロンライナーキャップ付ガラス試験管に入れ、5 ml の 6 N HCl を添加して 118°C で 24 時間加水分解した。65°C で加温しながら窒素ガスを吹き付けて HCl を蒸発・乾固した後、1 ml の純水に溶解して OH-Proline 定量用サンプルとした。0.5 ml のサンプル溶液に 3 ml のクエン酸-リン酸緩衝液、0.5 ml の過ヨウ素酸溶液を加えて混和し、さらに 1.75 ml のトルエン抽出液を加えて室温で 1 時間振盪した後、1500 rpm、10 分間遠心した。有機層 0.6 ml を試験管に分取してエーテルリッピ試験 0.15 ml を添加し、室温で 45 分間放置した後、565 nm の吸光度を測定した。OH-Proline 量は、組織サンプルの乾燥重量で補正した値で示した。

上記試験例 (3) の試験結果を表 50 に示した。

表-50

実施例	試験例(3) 肝臓乾燥単位重量あたりに含まれる hydroxy proline 量の抑制率(%)
3-15	52.8

- 20 上記試験から明らかなとおり、本発明の新規ヒラソロピリジン化合物及びその製薬上肝容される塩は、Edg-5 レセプターに対して選択的に作用する。また、SpH-1-P 刺激ヒト正常肺線維芽細胞の増殖を有効に抑制した。さらに、DMN 肝炎モデルにおいても、コラーゲン(線維症の主な原因)に含有されるヒドロキシプロリン(OH-Proline)の量を有効に抑制した。

以上のことから、ヒラソロピリジン誘導体 (1) は、Edg-5 レセ

プターが特異的に存在する血管平滑筋、腎臓、肺、肝臓、心臓、皮膚組織に関する治療薬、特にこれらの組織の線維化を防ぐ、優れた治療薬として有用である。

- 試験例 (4) : ラット  $\alpha 1 B$  に対する  $^3H$ -prazosin 結合抑制試験 (in vitro)

- 5 エーテル麻酔下、SD ラットを放血致死させた後に肝臓を摘出し、0.25 M サッカロースバッファ-中ボリトロンでホモジナイズを行い、超遠心を行った (8000 g、40 分、4°C)。得られた沈殿を再度同バッファ-に懸濁、同時にホモジナイズ、超遠心を行った。得られた沈殿をバッファ-に懸濁し、 $\alpha 1 B$  膜画分として凍結保存し、以下の実験に用いた。

- 10 被検物質 (最終 DMSO 濃度は 1.0% である) 250  $\mu$ l を 24 穴プレートに添加した後、 $^3H$ -prazosin (最終濃度 0.3 nM) を 250  $\mu$ l 添加した。最後に  $\alpha 1 B$  膜画分 (最終濃度 200  $\mu$ g/wel) を 500  $\mu$ l 添加した。1 時間 30°C でインキュベート後、ハ-ペースター (PACKARD) で GF/B フィルターにトラップした。これを乾燥後、Microscint を添加し、Topcount (PACKARD) で放射活性を測定した。被検物質無添加 (Total binding) および被検物質の代わりに最終濃度 1  $\mu$ M の prazosin 添加 (Nonspecific binding) との放射活性の差を 100% とした。被検物質の活性を放射活性の抑制率から IC<sub>50</sub> として求めた。

上記試験例 (4) の試験結果を表 51 に示す。

表-51

実施例	試験例 (4) rat $\alpha 1b$ IC <sub>50</sub> ( $\mu M$ )	実施例	試験例 (4) rat $\alpha 1b$ IC <sub>50</sub> ( $\mu M$ )
1-1	100 以上	1-61	100 以上
1-3	100 以上	1-62	100 以上
1-4	100 以上	1-64	100 以上
1-6	100 以上	1-65	100 以上
1-9	100 以上	1-66	100 以上
1-10	100 以上	1-67	100 以上
1-11	100 以上	1-71	100 以上
1-12	100 以上	1-72	100 以上
1-13	100 以上	1-73	100 以上
1-16	100 以上	1-74	100 以上
1-18	100 以上	1-78	100 以上
1-20	100 以上	1-80	100 以上
1-27	100 以上	1-82	100 以上
1-28	100 以上	1-83	100 以上
1-29	100 以上	1-84	100 以上
1-30	100 以上	1-86	100 以上
1-33	100 以上	1-87	100 以上
1-34	100 以上	1-88	100 以上
1-36	100 以上	1-89	100 以上
1-38	100 以上	1-91	100 以上
1-41	100 以上	1-92	100 以上
1-42	100 以上	1-95	100 以上
1-43	100 以上	1-96	100 以上
1-45	100 以上	1-99	100 以上
1-46	100 以上	1-101	100 以上
1-47	100 以上	1-102	100 以上
1-48	100 以上	2-1	100 以上
1-50	100 以上	2-2	100 以上
1-51	100 以上	2-3	100 以上
1-53	100 以上	2-5	100 以上
1-54	100 以上	3-3	100 以上
1-55	100 以上	3-4	100 以上
1-56	100 以上	3-6	100 以上
1-57	100 以上	3-8	100 以上
1-59	100 以上	3-9	100 以上
1-60	100 以上	3-11	100 以上

上記試験例 (4) の試験結果から、本発明の化合物が副作用としての降圧作用を有さないことが分かる。

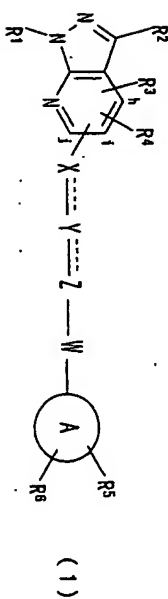
産業上の利用可能性

- 5 本発明によれば、スライノゴジナー１ーリン酸受容体 (E d g-5) が関連して起こる肝臓維症、肺臓維症、腎臓維症、心臓維症、皮膚維症、動脈硬化症、冠動脈血管攣縮、喘息、胃炎、神経障害、末梢神経障害、慢性関節リウマチ、全身性ループスエリテマトーデス (S L E)、癌等の治療薬として有用な化合物を提供することができる。また、一般式 (1) における環Aが、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ環残基又はC<sub>2-12</sub>アルコキシアルキル基を有することにより、活性を上げることができ、かつ副作用である降圧作用を抑制することができた。

- 15 本出願は日本で出願された特願2001-382398および特願2002-225343を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含するものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (1)



(式中、

5  $R^1$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロアルキル基、置換されているもよいアリール基、置換されているもよいアラルキル基又は $-COR^7$

(ここで、 $R^7$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されているもよいアリール基、置換されているもよいアラルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換されて

10 シ基である)であり；

$R^2$ は、水素原子、置換されているもよい $C_{1-6}$ アルキル基又は置換されていてもよいアリール基であり；

15  $R^3$ は、水素原子、置換されているもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、ハロアルキル基、 $C_{2-7}$ シクロアルキル基又は置換されているもよいアリール基であり；

20  $R^4$ は、水素原子又は置換されているもよい $C_{1-6}$ アルキル基であり；  
 $R^5$ は、水素原子、 $C_{2-7}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、 $C_{2-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、ニトロ基、ハロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、アシル基、

25 水酸基、置換されているもよいアリールオキシ基、置換されているもよいアラルキルオキシ基、置換されているもよいヘテロ環残基、 $C_{2-1}$ アルコキシアルキル基又は $-CONHR^8$  (ここで、 $R^8$ は置換されていてもよいアリール基又は置換されているもよいアラルキル基である)

であり；

5  $R^6$ は、水素原子、 $C_{2-7}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、 $C_{2-6}$ アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、アシル基、水酸基、置換されているもよいアリールオキシ基、置換されているもよいアラルキルオキシ基、置換されているもよいヘテロ環残基、 $C_{2-1}$ アルコキシアルキル基又は $-CONHR^8$  (ここで、 $R^8$ は置換されて

10 いてもよいアリール基又は置換されているもよいアラルキル基である)であり；

15  $X$ は、 $-N(R^{12})-$  (ここで、 $R^{12}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $-NHR^{10}$  (ここで、 $R^{10}$ は、カルボキシ基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基である)である)、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-CH=$ 又は $-CH(R^{11})-$  (ここで、 $R^{11}$ は、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である)であり；

20  $Y$ は、 $-N(R^{12})-$  (ここで、 $R^{12}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されているもよいアラルキル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、置換されているもよいアリールオキシカルボニル基、置換されているもよいアラルキルオキシカルボニル基又は $-CONHR^{13}$  (ここで、 $R^{13}$ は、置換されているもよいアリール基又は置換されているもよいアラルキル基である)である)、 $=N-$ 、 $-CH_2-$ 、 $=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 又は単結合であり；

25  $Z$ は、 $-COO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 又は単結合であり；  
 $W$ は、 $-N(R^{14})-$  (ここで、 $R^{14}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されているもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されているもよいアリールオキシカルボニル基又はヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基である)、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$  (但し、窒素原子は環Aと結合する)、 $-CH_2-$ 、 $-NHCH_2-$  (但し、炭素原子は環Aと結

合する)又は単結合であり;

-----  
は、二重結合又は一重結合であり;

- 環Aは、アリール基、ヘテロ環残基又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基である)  
で装わされるピラゾリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそ  
れらの製薬上許容される塩。

2. R<sup>2</sup>が、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基又は置換されていてもよいア  
リール基であり;
- R<sup>3</sup>が、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>アル  
コキシカルボニル基、ハロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基又は置  
換されていてもよいアリール基であり;
- R<sup>4</sup>が、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり;
- R<sup>5</sup>が、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アル  
コキシカルボニル基、カルボキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、ハロゲン  
原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、  
ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、アシル基、水酸基、置換されていても  
よいアリールオキシ基、置換されていてもよいアルキルオキシ基、置  
換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアルキル基、  
置換されていてもよいヘテロ環残基、C<sub>2-12</sub>アルコキシアルキル基又は  
-CONHR<sup>6</sup> (ここで、R<sup>6</sup>は置換されていてもよいアリール基又は置  
換されていてもよいアルキル基である)であり;
- R<sup>6</sup>が、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アル  
コキシカルボニル基、カルボキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、ハロゲン  
原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、  
ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、アシル基、水酸基、置換されていても  
よいアリールオキシ基、置換されていてもよいアルキルオキシ基、置  
換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアルキル基、置  
換されていてもよいヘテロ環残基、C<sub>2-12</sub>アルコキシアルキル基又は  
-CONHR<sup>6</sup> (ここで、R<sup>6</sup>は置換されていてもよいアリール基又は置

換されていてもよいアルキル基である)である、請求項1記載のピラ  
ゾリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容  
される塩。

3. R<sup>1</sup>が、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基又は-COR<sup>7</sup> (ここで、R<sup>7</sup>  
は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されて  
いてもよいアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換されていてもよい  
アリールオキシ基又は置換されていてもよいアルキルオキシ基であ  
る)であり; R<sup>2</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基又は置換されていてもよいアリ  
ール基である、請求項1又は2記載のピラゾリジン誘導体若しくはそ  
のプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。
4. R<sup>5</sup>が、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよ  
いヘテロ環残基又はC<sub>2-12</sub>アルコキシアルキル基である、請求項1又は  
2記載のピラゾリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれら  
の製薬上許容される塩。
5. R<sup>6</sup>が、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子、置換されて  
いてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ環残基又はC<sub>2-12</sub>  
アルコキシアルキル基である、請求項4記載のピラゾリジン誘導  
体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。
6. R<sup>1</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基であり;
- R<sup>2</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基であり;
- R<sup>3</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基であり;
- R<sup>4</sup>が、水素原子であり;
- R<sup>5</sup>が、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテ  
ロ環残基又はC<sub>2-12</sub>アルコキシアルキル基であり;
- R<sup>6</sup>が、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子、置換されていても  
よいアリール基、置換されていてもよいヘテロ環残基又はC<sub>2-12</sub>アルコ  
キシアルキル基であり;
- Xが、-N(R<sup>8</sup>)- (ここで、R<sup>8</sup>は、水素原子である)、-O-又は  
-CH(R<sup>11</sup>)- (ここで、R<sup>11</sup>は、水素原子である)であり;

Yが、 $-N(R^{12})-$ （ここで、 $R^{12}$ は、水素原子である）であり；  
 Zが、 $-CO-$ であり；  
 Wが、 $-N(R^{14})-$ （ここで、 $R^{14}$ は、水素原子である）であり；  
 -----

5 　　が、一置結合であり；

環Aが、アリール基又はヘテロ環残基である、請求項1又は2記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

7. Xが、 $-N(R^9)-$ （ここで、 $R^9$ は、水素原子である）である、請求項6記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

8.  $R^6$ が、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基、 $-COOR^{15}$ 基（ここで、 $R^{15}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されているもよいアリール基又は置換されているもよいアラールキル基である）、 $-NHCO R^{16}$ 基（ここで、 $R^{16}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されているもよいアリール基又は置換されているもよいアラールキル基である）、 $-CONHR^{17}$ 基（ここで、 $R^{17}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されているもよいアリール基又は置換されているもよいアラールキル基である）、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、スルファモイル基、 $-SO_2NHR^{18}$ 基（ここで、 $R^{18}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されているもよいアリール基又は置換されているもよいアラールキル基である）、 $-SO_2N(R^{19})_2$ 基（ここで、 $R^{19}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されているもよいアリール基又は置換されているもよいアラールキル基である）、ジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基及び置換されているもよいアラールキルオキシ基からなる群より選ばれた少なくとも1つの置換基で置換されているもよい、アリール基又はヘテロ環残基であるか、あるいは $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基であり；  
 $R^9$ が、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アル

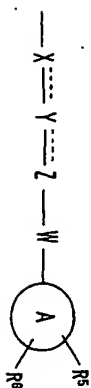
キル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基、 $-COOR^{15}$ 基（ここで、 $R^{15}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されているもよいアリール基又は置換されているもよいアラールキル基である）、 $-NHCO R^{16}$ 基（ここで、 $R^{16}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されているもよいアリール基又は置換されているもよいアラールキル基である）、 $-CONHR^{17}$ 基（ここで、 $R^{17}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されているもよいアリール基又は置換されているもよいアラールキル基である）、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、スルファモイル基、 $-SO_2NHR^{18}$ 基（ここで、 $R^{18}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されているもよいアリール基又は置換されているもよいアラールキル基である）、 $-SO_2N(R^{19})_2$ 基（ここで、 $R^{19}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換されているもよいアリール基又は置換されているもよいアラールキル基である）、ジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基及び置換されているもよいアラールキルオキシ基からなる群より選ばれた少なくとも1つの置換基で置換されているもよい、アリール基又はヘテロ環残基であるか、あるいは水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子又は $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基である、請求項7記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

9.  $R^6$ が、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基及びニトロ基からなる群より選ばれた少なくとも1つの置換基で置換されているもよい、アリール基又はヘテロ環残基であるか、あるいは $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基であり；

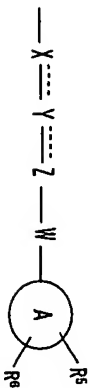
25  $R^9$ が、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基及びニトロ基からなる群より選ばれた少なくとも1つの置換基で置換されているもよい、アリール基又はヘテロ環残基であるか、あるいは水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子又は $C_{2-12}$ アルコキシアルキル基である、請求項7記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

10.  $R^3$ 、 $R^4$ 及び式





で表わされる置換基のピリジン環上の置換位置が、R<sup>3</sup>がh位、R<sup>4</sup>がi位、式



5 で表わされる置換基がj位である、請求項9記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

11. 環Aがアリール基である、請求項10記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

12. 環Aのアリール基がフェニル基である、請求項11記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

13. 環Aがヘテロ環残基である、請求項10記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

14. 環Aのヘテロ環残基がピリジル基、チアゾリル基又はチエニル基である、請求項13記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

15. R<sup>5</sup>がC<sub>2-12</sub>アルコキシアルキル基である、請求項10乃至14のいずれかに記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

20 16. R<sup>5</sup>が置換されていてよいアリール基である、請求項10乃至14のいずれかに記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

17. R<sup>6</sup>が置換されていてよいヘテロ環残基である、請求項10乃至14のいずれかに記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

18. N-[(1H-4-イソプロピルピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル]尿素、

5 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[(5-メチル-4-フェニルチオフェン-2-イル)尿素、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[(5-クロロ-4-フェニルチオフェン-2-イル)尿素、

10 N-[(1H-4-イソプロピルピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル]尿素、

N-[(1H-4-イソプロピルピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[3-クロロ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル]尿素、

15 N-[(1H-4-イソプロピルピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-イル]尿素、

20 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル]尿素、

N-[(1H-4-イソプロピルピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[(5-メチル-4-フェニルチオフェン-2-イル)尿素、

25 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-イル]尿素、

N-[(1H-4-イソプロピルピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2-クロロフェ

ニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'-[2-(4-(トリフルオロメチル)  
フエニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

5 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-(4-(トリフル  
オロメチル) フエニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'-[2-(4-ヒドロキシフエニル) チ  
アゾール-4-イル] 尿酸、

10 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-(4-ヒドロキシ  
フエニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'-[4-フエニルチオフエン-2-イル]  
尿酸、

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[4-フエニルチオフエ  
ン-2-イル] 尿酸、

20 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3  
-クロロフエニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロフエ  
ニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-  
-クロロフエニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ

ン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-クロロフエ  
ニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(2  
-クロロフエニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、

5 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(2-クロロフエ  
ニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'-[2-(4-フルオロフエニル) チア  
ゾール-4-イル] 尿酸、

10 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-(4-フルオロフ  
エニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'-[2-(4-tert-ブチルチオフエ  
ニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-(4-tert-  
ブチルチオフエニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

20 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'-[2-(3, 5-ジクロロフエニル)  
チアゾール-4-イル] 尿酸、

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-(3, 5-ジクロ  
ロフエニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

25 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロ-4  
-フルオロフエニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、

- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - (5-クロロ-4-フェニルチオフェン-2-イル) 炭素、
- 5 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(4-クロロフェニル) -5-メチルチアゾール-4-イル] 炭素、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(4-クロロフェニル) -5-メチルチアゾール-4-イル] 炭素、
- 10 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-クロロフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-クロロフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、
- 15 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3, 4-ジクロロフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3, 4-ジクロロフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、
- 20 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3, 4-ジクロロフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(4-メチルフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、
- 25 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(4-メチルフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(ピリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 炭素、

- ール-4-イル] 炭素、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(ピリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 炭素、
- 5 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 炭素、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 炭素、
- 10 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 炭素、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 炭素、
- 15 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(4-エトキシフェニル) ピリジン-4-イル] 炭素、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4-(3-クロロフェニル) チオフェン-2-イル] 炭素、
- 20 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4-(3-クロロフェニル) チオフェン-2-イル] 炭素、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(クロロ-6-(3, 4-ジクロロフェニル) ピリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 炭素、
- 25 5-ジクロロフェニル) ピリジン-4-イル] 炭素、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(3, 5-ジクロロフェニル) ピリジン-4-イル] 炭素、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(ピリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 炭素、

- ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-ニトロフェニル) チアゾ  
 ール-4-イル] 尿素、  
 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-ニトロフェ  
 ニル) チアゾール-4-イル] 尿素、  
 5 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-ニトロフェニル) チアゾ  
 ール-4-イル] 尿素、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-メトキシフェニル) チア  
 ゾール-4-イル] 尿素、  
 10 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-メトキシフ  
 エニル) チアゾール-4-イル] 尿素、  
 15 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-フルオロフェニル) チア  
 ゾール-4-イル] 尿素、  
 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-フルオロフ  
 エニル) チアゾール-4-イル] 尿素、  
 20 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (2-フルオロフェニル) チア  
 ゾール-4-イル] 尿素、  
 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (2-フルオロフ  
 エニル) チアゾール-4-イル] 尿素、  
 25 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- クロロ-6- (チ  
 オフェン-2-イル) ピリジン-4-イル] 尿素、

- N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- クロロ-6- (チオフェン-2  
 -イル) ピリジン-4-イル] 尿素、  
 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-ニトロフェ  
 ニル) チアゾール-4-イル] 尿素、  
 5 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N' - [5- クロロ-4- (4-クロロフェ  
 ニル) チオフェン-2-イル] 尿素、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N' - [5- クロロ-4- (4-クロロフェ  
 ニル) チオフェン-2-イル] 尿素、  
 10 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5- クロロ-4- (4  
 -クロロフェニル) チオフェン-2-イル] 尿素、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N' - [5- クロロ-4- (2-クロロフェ  
 ニル) チオフェン-2-イル] 尿素、  
 15 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5- クロロ-4- (2-  
 クロロフェニル) チオフェン-2-イル] 尿素、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N' - [5- クロロ-4- (3-クロロ-4  
 -メトキシフェニル) チオフェン-2-イル] 尿素、  
 20 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5- クロロ-4- (3  
 -クロロ-4-メトキシフェニル) チオフェン-2-イル] 尿素、  
 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
 ン-6-イル) アミノ] -N' - [5- クロロ-4- (4-メチルフェ  
 ニル) チオフェン-2-イル] 尿素、  
 25 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
 -b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5- クロロ-4- (4

ーメチルフェニル) チオフェン-2-イル] 炭素、

N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'- [5-クロロ-4- (4-フルオロ  
フェニル) チオフェン-2-イル] 炭素、

5 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'- [5-クロロ-4- (4  
-フルオロフェニル) チオフェン-2-イル] 炭素、

N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'- [2- (3, 4-ジフルオロフェニル)  
チアゾール-4-イル] 炭素、

10 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'- [2- (3, 4-ジフル  
オロフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'- [2- (3-トリフルオロメチルフェ  
ニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'- [2- (3-トリフルオ  
ロメチルフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

20 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'- [2- (2, 3, 5-トリフルオロ-  
4, 6-ジメトキシフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'- [2- (2, 3, 5-ト  
リフルオロ-4, 6-ジメトキシフェニル) チアゾール-4-イル] 炭  
素、

N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'- [2- (3-フルオロ-4-メチルフェ  
ニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'- [2- (3-フルオロ-  
4-メチルフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

5 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'- [2- (4-フロモフェニル) チアゾ  
ール-4-イル] 炭素、

N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'- [2- (4-フロモフェ  
ニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

10 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'- [2- (3-クロロ-4-メトキシフェ  
ニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'- [2- (3-クロロ-4  
-メトキシフェニル) チアゾール-4-イル] 炭素、

15 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'- [5-クロロ-4- (2-フルオロフェ  
ニル) チオフェン-2-イル] 炭素、

N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'- [5-クロロ-4- (2  
-フルオロフェニル) チオフェン-2-イル] 炭素、

20 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'- [2-クロロ-6- (3  
- (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン-4-イル] 炭素、

25 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ  
ン-6-イル) アミノ]-N'- [2-クロロ-6- (3- (トリフル  
オロメチル) フェニル) ピリジン-4-イル] 炭素、

N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4  
-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'- [5-クロロ-4- (3

ークロロ-4-フルオロフェニル) チオフェン-2-イル] 尿素、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)  
チアゾール-4-イル] 尿素、

5 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3, 5-ジフル  
オロフェニル)チアゾール-4-イル] 尿素、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2, 6-ジフルオロフェニル)  
チアゾール-4-イル] 尿素、

10 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-メチルフェニル)チアゾ  
ール-4-イル] 尿素、

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-メチルフェ  
ニル)チアゾール-4-イル] 尿素、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3, 4-ジメチルフェニル)  
チアゾール-4-イル] 尿素、

20 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-エチルフェニル)チアゾ  
ール-4-イル] 尿素、

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-エチルフェ  
ニル)チアゾール-4-イル] 尿素、

25 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2-クロロピリジン-4-イ  
ル)チアゾール-4-イル] 尿素、

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4

-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2, 6-ビス(3-ク  
ロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素、

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3,  
4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素、

5 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3, 4-ジフル  
オロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素、

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(チ  
オフェン-3-イル)ピリジン-4-イル] 尿素、

10 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(チオフェン-3  
-イル)ピリジン-4-イル] 尿素、

15 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3, 4-ジメチ  
ルフェニル)チアゾール-4-イル] 尿素、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(3, 4-ジフル  
オロフェニル)チオフェン-2-イル] 尿素、

20 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(3,  
4-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル] 尿素、

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4  
-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3,  
5-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素、

25 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3, 5-ジフル  
オロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素、

- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿酸、
- 5 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿酸、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[3-クロロ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル] 尿酸、
- 10 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[3-(tert-ブトキシメチル)-5-メチルフェニル] 尿酸、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[3-(tert-ブトキシメチル)-5-メチルフェニル] 尿酸、
- 15 キシメチル)-5-メチルフェニル] 尿酸、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-プロモ-4-(メトキシメチル)チオフェン-2-イル] 尿酸、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-プロモ-4-(メトキシメチル)チオフェン-2-イル] 尿酸、
- 20 トキシメチル)チオフェン-2-イル] 尿酸、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(メトキシメチル)チオフェン-2-イル] 尿酸、
- 25 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(メトキシメチル)チオフェン-2-イル] 尿酸、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(メトキシメチル)

- ピリジン-4-イル] 尿酸、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(メトキシメチル)ピリジン-4-イル] 尿酸、
- 5 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿酸、
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-フェニルピリジン-4-イル] 尿酸、及び、
- 10 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿酸
- からなる群より選ばれた請求項3記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロラック又はそれらの製薬上許容される塩。
- 15 19. N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿酸、
- 20 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿酸、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ピリジン-4-イル] 尿酸、
- 25 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ピリジン-4-イル] 尿酸、
- 1H-6-[(2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)アミノ]カルボニル)アゾ-4-イソプロピル-1,

3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-メチルチオフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、

5 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-メチルチオフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、

N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [6- (4- (ベンゾイルアミノ) フェニル) -2-クロロピリジン-4-イル] 尿酸、

10 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [6- (4- (ベンゾイルアミノ) フェニル) -2-クロロピリジン-4-イル] 尿酸、

N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [6- (4- (アセチルアミノ) フェニル) -2-クロロピリジン-4-イル] 尿酸、

15 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [6- (4- (アセチルアミノ) フェニル) -2-クロロピリジン-4-イル] 尿酸、

20 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

25 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [4- (3-アセチルアミノ-5-クロロフェニル) -5-クロロチオフェン-2-イル] 尿酸、

N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-

-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [4- (3-アセチルア

ミノ-5-クロロフェニル) -5-クロロチオフェン-2-イル] 尿酸、

5 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (3-メトキシカルボニルフェニル) チオフェン-2-イル] 尿酸、

N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (3-メトキシカルボニルフェニル) チオフェン-2-イル] 尿酸、

10 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3- (アセチルアミノ) フェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3- (アセチルアミノ) フェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

15 N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3- (ベンゾイルアミノ) フェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

20 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3- (ベンゾイルアミノ) フェニル) チアゾール-4-イル] 尿酸、

N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-メチルスルホニルフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、

25 N- [(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-メチルスルホニルフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、

N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-メチルスル



- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(4-メチルスルファニルフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-フェニルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) 尿素、
- N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-(4-メチルフェニル) ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) 尿素、
- N-[(1H-1-エチル-4-メチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) 尿素、
- N-[(1H-1-ベンジル-3, 4-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) 尿素、
- N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) 尿素、及び、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2-クロロ-6-フェニルピリジン-4-イル) 尿素
- からなる群より選ばれる請求項2記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。
20. N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2-クロロ-6-プロピルピリジン-4-イル) 尿素、
- N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) -6-ヒドロキシピリジン-4-イル] 尿素、

- N-[(1H-1-ベンジル-4-イソプロピル-3-メチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-1-ベンジル-4-イソプロピル-3-メチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-4-イソプロピル-3-メチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-1-ベンジル-4-イソプロピル-3-メチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-4-(1-ベンジルオキシプロパン-2-イル) -1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-(4-メチルフェニル) ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-1-エチル-4-メチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、
- N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿素、

- 4-イル) 尿酸、  
 N-[(1H-1, 3-ジメチル-4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、  
 5 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-シクロブチルピリジン-4-イル] 尿酸、  
 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-シクロブチルピリジン-4-イル] 尿酸、  
 10 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-シクロペンチルピリジン-4-イル] 尿酸、  
 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-シクロペンチルピリジン-4-イル] 尿酸、  
 15 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-シクロペンチルピリジン-4-イル] 尿酸、  
 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-シクロヘキシルピリジン-4-イル] 尿酸、  
 20 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-シクロヘキシルピリジン-4-イル] 尿酸、  
 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-シクロヘプチルピリジン-4-イル] 尿酸、  
 25 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-シクロヘプチルピリジン-4-イル] 尿酸、  
 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-シクロヘプチルピリジン-4-イル] 尿酸、

- N-[(1H-3-ペンシルオキシメチル-4-イソプロピル-1-メチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、  
 5 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(4-(エチルアミノカルボニル) フェニル) チオフェン-2-イル] 尿酸、  
 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(4-(エチルアミノカルボニル) フェニル) チオフェン-2-イル] 尿酸、  
 10 N-[(1H-3, 4-ジメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、  
 N-[(1H-1-エチル-3, 4-ジメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、  
 15 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、  
 N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) メチル]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸、及び  
 20 N-[(1H-1, 3, 4, 5-テトラメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] 尿酸  
 からなる群より選ばれた請求項1記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩、  
 25 21. 請求項1乃至20のいずれかに記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩と医薬的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。  
 22. 請求項1乃至20のいずれかに記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分

として含有するスライコジン-1-リン酸受容体拮抗剤。

23. 請求項1乃至20のいずれかに記載のピラゾリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する線維症治療薬。

5 24. 線維症が肝線維症である請求項23記載の線維症治療薬。

25. 線維症が肺線維症である請求項23記載の線維症治療薬。

26. 肝疾患治療薬との併用のための請求項23又は24記載の線維症治療薬。

27. 肝疾患治療薬が免疫増強薬、肝底酸薬、肝機能改善薬及び肝不全治療薬からなる群より選ばれる請求項26記載の線維症治療薬。

10 28. 肝疾患治療薬がインターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\beta$ 、インターフェロン $\alpha-2a$ 、インターフェロン $\alpha-2b$ 及びグリチルリチン合剤からなる群より選ばれる請求項27記載の線維症治療薬。

29. 降圧薬との併用のための請求項23記載の線維症治療薬。

15 30. 降圧薬がルーチ利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、Ca拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬、 $\alpha$ 、 $\beta$ 遮断薬及び $\alpha$ 遮断薬からなる群より選ばれる請求項29記載の線維症治療薬。

31. 降圧薬がフロセミド徐放剤、カプトプリル、カプトプリル徐放剤、エナレン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、シラザプリル、リシノプリル、塩酸ベナセプリル、塩酸イミダプリル、塩酸テ

20 モカプリル、塩酸キナプリル、トラントラプリル、ペリントプリルエルアミン、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、塩酸ニカルジピン、塩酸ニカルジピン徐放剤、ニルバジピン、ニフェジピン、ニ

25 フエジピン徐放剤、塩酸ベニジピン、塩酸シルチアゼム、塩酸シルチアゼム徐放剤、ニソルジピン、ニトレンジピン、塩酸マニジピン、塩酸バルニジピン、塩酸エホニジピン、ベシル酸アムロジピン、フエロジピン、シルニジピン、アラニジピン、塩酸フロラノロール、塩酸フロラノロール徐放剤、ピントロール、ピントロール徐放剤、塩酸インデノロール、塩酸カルテオロール、塩酸カルテオロール徐放剤、塩酸マニトロロ

ール、塩酸マニトロール徐放剤、アテノロール、塩酸アセフトロール、酒石酸メトフロロール、酒石酸メトフロロール徐放剤、ニトラジロール、硫酸ベンゾトロール、ナトロール、塩酸チリソロール、カルベジロール、フマル酸ビソフロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸セリフロロール、マロン酸ボピントロール、塩酸ベバントロール、塩酸ラベタロール、塩酸アロチノロール、塩酸アモスラロール、塩酸アラゾシン、塩酸チラゾシン、メシル酸トキサゾシン、塩酸アナゾシン、塩酸アナゾシン徐放剤、ウラビジル及びメシル酸フエントラミンからなる群より選ばれる請求項30記載の線維症治療薬。

10 32. 強心薬との併用のための請求項23記載の線維症治療薬。

33. 強心薬がジギタリス製剤、キサンチン系製剤、カテコールアミン系及びPDEIII阻害薬からなる群より選ばれる請求項32記載の線維症治療薬。

15 34. 強心薬がジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、デスラノシド、ラナトシドC、フロスシラリジン、アミノファイリン、コリンテオファイリン、ジプロファイリン、フロキシファイリン、塩酸トバミン、塩酸トブタミン、トカルバミン、アムリノン、塩酸オルマリノン、ミルリノン、デノバミン及びクラテグスエキスからなる群より選ばれる請求項32記載の線維症治療薬。

20 35. 免疫増強薬、肝底酸薬、肝機能改善薬及び肝不全治療薬からなる群より選ばれる肝疾患治療薬とスライコジン-1-リン酸受容体拮抗剤とを組み合わせる線維症の治療又は予防用医薬組成物。

36. 肝疾患治療薬がインターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\beta$ 、インターフェロン $\alpha-2a$ 、インターフェロン $\alpha-2b$ 及びグリチルリチン合剤からなる群より選ばれる請求項35記載の医薬組成物。

25 37. スライコジン-1-リン酸受容体拮抗剤が請求項1乃至20のいずれかに記載のピラゾリジン誘導体若しくはその医薬上許容し得る塩又はそれらのプロドラッグである請求項35又は36記載の医薬組成物。

38. ルーゾリ尿管、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、Ca拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬、 $\alpha$ 、 $\beta$ 遮断薬及び $\alpha$ 遮断薬からなる群より選ばれる降圧薬とスライコジソン-1-リン酸受容体拮抗剤とを組み合わせてなる線維症の治療又は予防用医薬組成物。

5 39. 降圧薬がフロセミド徐放剤、カプトプリル、カプトプリル徐放剤、ヤレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸テラプリル、シラザプリル、リシノプリル、塩酸ベナゼプリル、塩酸イミダプリル、塩酸テモカプリル、塩酸キナプリル、トランボラプリル、ペリンボプリルエル

10 ルジピン、塩酸ニカルジピン徐放剤、ニルバジピン、ニフェジピン、ニフェジピン徐放剤、塩酸ベニジピン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ジルチアゼム徐放剤、ニソルジピン、ニトレンジピン、塩酸ベニジピン、塩酸バルニジピン、塩酸エホニジピン、ベシル酸アムロジピン、フェロジピン、シルニジピン、アラニジピン、塩酸フロアラノロール、塩酸フロアラノ

15 ロール徐放剤、ピンドロール、ピンドロール徐放剤、塩酸イソデノロール、塩酸カルテオロール、塩酸カルテオロール徐放剤、塩酸デニトロール、塩酸デニトロール徐放剤、アテノロール、塩酸アセフトロール、酒石酸メトフロロール、酒石酸メトフロロール徐放剤、ニトラジロール、

20 硫酸ベンゾトロロール、ナフトロール、塩酸チリソロール、カルベジロール、フアル酸ピソフロロール、塩酸ベタキシロール、塩酸セリアロール、マロン酸ボピソフロロール、塩酸ペバントロール、塩酸ラベタロール、塩酸プロチノロール、塩酸アモスラロール、塩酸フラゾシン、塩酸テラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸フナゾシン、塩酸フナゾシン徐放剤、

25 ウラビジル及びメシル酸フェントラミンからなる群より選ばれる請求項38記載の医薬組成物。

40. スライコジソン-1-リン酸受容体拮抗剤が請求項1乃至20のいずれかに記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはその医薬上許容し得る塩又はそれらのプロドラッグである請求項38又は39記載の医薬組成物。

41. ジギタリス製剤、キサンチン系製剤、カテコールアミン系及びPDEⅠⅠⅠ阻害薬からなる群より選ばれる強心薬とスライコジソン-1-リン酸受容体拮抗剤とを組み合わせてなる線維症の治療又は予防用医薬組成物。

5 42. ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、デスラノシド、ラナトシドC、フロスシラリジン、アミノフアイリン、コリンチオフアイリン、ジフロフアイリン、フロキシフアイリン、塩酸ドバミン、塩酸ドブタミン、ドカルバミン、アムリノン、塩酸オルフリノン、ミルリノン、デノ

15 バミン及びクラテグスエキスからなる群より選ばれる強心薬とスライコジソン-1-リン酸受容体拮抗剤とを組み合わせてなる線維症の治療又は予防用医薬組成物。

43. スライコジソン-1-リン酸受容体拮抗剤が請求項1乃至20のいずれかに記載のピラゾロピリジン誘導体若しくはその医薬上許容し得る塩又はそれらのプロドラッグである請求項41又は42記載の医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP02/13059

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/437, 31/444, A61P1/16, 9/10, 11/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int. Cl.<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/437, 31/444

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/44244 A1 (HERCK SHARP & DOHME LTD.), 21 June, 2001 (21.06.01), & AU 1719901 A	1, 2, 21 3-20, 22-43
X	WO 01/03739 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 January, 2001 (18.01.01), & EP 1195165 A1	35-39, 41, 42 1-34, 40, 43

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

*X	document defining the general state of the art which is not prior art in the sense of Article 17(2)(a) for the purposes of the international search	*Y	later document published after the international filing date or priority date of the international application, which is not prior art in the sense of Article 17(2)(a) for the purposes of the international search
*E	earliest document published on or after the international filing date	*X	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*U	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)	*Y	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such as combination being obvious to a person skilled in the art
*P	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*E	document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 14 March, 2003 (14.03.03)		Date of mailing of the international search report 01 April, 2003 (01.04.03)	

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP02/13059

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions as set forth in claims 1 to 34, 37, 40 and 43 relate to pyrazolopyridine derivatives represented by the general formula (I) given in claim 1 and medicinal use thereof. In contrast thereto, the inventions as set forth in claims 35, 36, 38, 39, 41 and 42 relate to medicinal compositions which do not always contain the pyrazolopyridine derivatives as described above. Thus, the former group of the inventions and the latter group of the inventions are not considered as having a special technical feature in common. Such being the case, this application has 2 groups of inventions and thus lacks unity.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP02/13059

## Continuation of Box No. II of continuation of first sheet(I).

(1) The general formula (1) given in claim 1 involves a very large number of compounds in the scope thereof. However, only part of the claimed compounds are supported by the description in the meaning as defined in PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning as defined in PCT Article 5.

In this international search, the search was made limitedly on the case where the group represented by -X-- in the general formula (1) is attached to the 6-position (i.e., the position represented by j in the general formula (1)) of the pyrazolo[3,4-b]pyridine ring.

(2) Concerning the "sphingosine-1-phosphate receptor antagonist" as set forth in claims 35 and 41, only part of the compounds falling within this category are disclosed in the description of the present case. Thus, it cannot be considered that these compounds are fully supported or disclosed in the description.

Also, the scope of the compounds involved in the "sphingosine-1-phosphate receptor antagonist" is not clear. Thus, these claims are not considered as being described clearly.

The same applies to claims 36 to 39 depending on claim 35 and claim 42 depending on claim 41.

In this international search, from this point of view, the search on claims 35 to 39, 41 and 42 was made limitedly on the case where the "sphingosine-1-phosphate receptor antagonist" is the pyrazolopyridine derivative as set forth in claim 1 and the case where the component in the composition is clearly indicated as the "sphingosine-1-phosphate receptor antagonist".

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP02/13059

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl. C07D471/04, A61K31/437, 31/444, A61P1/16, 9/10,  
11/00, 43/00

B. 調査を行った分野 (国際特許分類 (IPC))  
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl. C07D471/04, A61K31/437, 31/444

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 01/44244 A1 (MERCK SHARP & DOHME LIMITED) 2001. 06. 21 & AU 1719901 A	1, 2, 21 3-20, 22-43
X A	WO 01/03739 A1 (小野薬品工業株式会社) 2001. 01. 18. & EP 1195165 A1	35-39, 41, 42 1-34, 40, 43

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パラントラフミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

[A] 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

[E] 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

[L] 優先権主張に基拠する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

[O] 口頭による開示、使用、提示等に置及する文献

[P] 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

[T] 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

[X] 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

[Y] 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

[&] 同一パラントラフミリー文献

国際調査を完了した日 14. 03. 03

国際調査報告の発送日 07.04.03

国際調査機関の名称及びあて先 日本特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番9号		特許庁寄達官 (権限のある職員) 菊田 尚則 (印)	
		4P	7918
		電話番号 03-35581-1101	内線 3491

第1欄 請求の範囲の一部分の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)  
法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができず程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-34, 37, 40, 43に係る発明は、請求の範囲1記載の一般式(1)で表わされるピロジノピリジン誘導体及びその医薬用途に関するものであるのに対して、請求の範囲35, 36, 38, 39, 41, 42に係る発明は、前記ピロジノピリジン誘導体を必ずしも含む技術的特徴を有するものとはいえない。  
したがって、この出願は2の発明を有するものであり、単一性を有しない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. ☐ 追加調査手数料を請求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみが期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(1) 請求の範囲1に記載された一般式(1)は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているものは、クレームされた化合物のごく一部に過ぎない。  
なお、この国際調査においては、一般式(1)において、-X...で示される基が、ピロジノ[3,4-b]ピリジン環の6位(一般式(1)中のjで示される位置)に結合した場合に限定して調査を行った。

(2) 請求の範囲35, 41に記載された「スフアイソフジノーリン酸受容体拮抗剤」については、本願の明細書には、これに包含される化合物としてごく一部の化合物が開示されるのみであるから、明細書において十分に裏付けられ、又は開示されているとはいえない。  
また、「スフアイソフジノーリン酸受容体拮抗剤」に包含される化合物の範囲が明確ともいえないから、これらの請求の範囲は明確に記載されているとはいえない。

請求の範囲35を引用する請求の範囲36-39、及び、請求の範囲41を引用する請求の範囲42についても同様である。

なお、この国際調査においては、以上の点に鑑みて、請求の範囲35-39, 41, 42については、「スフアイソフジノーリン酸受容体拮抗剤」が請求の範囲1に記載のピロジノピリジン誘導体である場合、及び、組成物中の成分が「スフアイソフジノーリン酸受容体拮抗剤」であることを明示している場合について調査を行った。